FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

NNÉE 1926 — No

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marie-Louise Marguerite MAIGRON

née à LYON, le 14 Juin 1900

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE

des

ÉRYTHÈMES ARSENICAUX

du NEUVIÈME JOUR

Président : M. JEANSELME, *Professeur.*

LYON
Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42
Téléphone 63-56

1926

LE DOYEN . . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIERE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN ...	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE.	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULE	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRE	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER ..	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expériment.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER .	Urologie.

MM.	
HOVELACQUE..	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBE (Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL ..	Obstétrique.
LHERMITTE ..	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils ..	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
GOUGEROT ...	Pathologie médicale.
GUENIOT	Obstétrique.

M. RETTERER. Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE...	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Education physique.
CHAILLET-BERT	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND-MÈRE,

Avec l'assurance de mon affection profonde et de ma respectueuse admiration.

A MES PARENTS,

Filialement.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR,

En témoignage de toute mon affection.

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Docteur JEANSELME,

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur des Maladies Cutanées et Syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de Médecine.

Qui nous a fait l'honneur de présider notre Jury de thèse.

Qu'il en soit respectueusement remercié.

A Monsieur le Docteur MILIAN,

Officier de la Légion d'Honneur
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

A qui nous devons, pendant plus d'un an d'accueil bienveillant dans son Service, tant d'enseignements précieux. En nous inspirant ce travail, qu'il a guidé il nous a donné une preuve de confiance dont nous le remercions. Nous lui en gardons la plus vive reconnaissance et l'assurons de notre respectueux dévouement.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Ecole de Clermont-Ferrand : 1919-1922

A MONSIEUR LE DOCTEUR BUY,

En témoignage de notre profonde gratitude pour les conseils et les soins qu'il nous a toujours prodigués avec son habituelle bonté.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAKOWSKI,

Dont nous avons pu, en des heures pénibles apprécier, et la maîtrise et le dévouement. Qu'il trouve ici l'expression de notre bien vive reconnaissance.

A MM. les Docteurs BILLARD,
— BOUSQUET,
— MAURIN,
— PLANCHARD,
— LEPETIT,
— DYONIS DE SÉJOUR,
— PIOLLET,
— MERLE,
— MOUREYRE,
— RONGIER,
— ALARY.

Internat de Clermont : 1921-1922

A MM. les Docteurs ROBERT,
— MORNAC,
— DURIF,
— CANQUE,
— DELORME,
— GILLARD.

Hôpitaux de Lyon : 1922-1923

A Monsieur le Professeur J. TEISSIER,

En souvenir reconnaissant des leçons et des cliniques magistrales dont nous garderons toujours la mémoire. Nous l'assurons ici de notre respectueuse gratitude et de notre profond attachement.

A Monsieur le Docteur PEHU

A Monsieur le Professeur SAVY

Hôpitaux de Paris : 1923-1926

A Monsieur le Professeur TEISSIER

A Monsieur le Docteur Léon TIXIER

A MM. les Professeurs CLAUDE et SERGENT

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ÉRYTHEMES ARSENICAUX AU NEUVIÈME JOUR

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Le début de l'emploi des arsénobenzènes remonte à 1909 environ. C'est en 1910 que le novarsénobenzol d'Ehrlich fut introduit dans l'arsenal de thérapeutique antisyphilitique.

Manié avec prudence, mais néanmoins avec quelques tâtonnements, il donna lieu, au début de son emploi, à nombre d'accidents, parmi lesquels beaucoup d'accidents cutanés.

Ces accidents eux-mêmes provoquèrent de nombreuses discussions, et, ce n'est que depuis peu, qu'ils ont été classés et divisés, ce qui contribua à faciliter la compréhension de leurs manifestations diverses.

Nous allons rapidement passer en revue les diverses étapes franchies, et ainsi nous nous rendrons compte que l'individualisation des « érythèmes arsénicaux du neuvième jour », qui vont nous occuper dans ce travail, est de date relativement récente, ces

éruptions ayant été noyées, jusqu'en 1912, dans le flot des manifestations dues à l'arsenic, et uniquement à lui.

Dès 1910, nombreux furent les auteurs qui signalèrent, sans distinction aucune, tous les accidents cutanés attribués au médicament, et nous voyons, presque simultanément, Queyrat, en France; Jadassohn et Kren, en Allemagne; Havas, en Hongrie, ainsi que Fox, Trimble et Sisking, signaler des cas d'éruptions de tous ordres. Tous ces auteurs étudient donc globalement ces diverses manifestations cutanées et les attribuent systématiquement à la toxicité de ce médicament nouveau.

En 1912, Braüer tente une classification, frappé qu'il est par la diversité des modalités cliniques. Il propose donc de diviser ces « dermatoses salvarsaniques » en « *dermatoses primaires* » qui dépendent de l'action immédiate et locale du médicament et dont la variété la plus ordinaire est l'exanthème cutanéo muqueux, ayant comme formes accessoires les éruptions folliculaires, érythémato-urticariennes, l'érythème noueux, et en « *dermatoses secondaires* », consécutives à d'autres altérations des organes ou de la peau (zona, herpès), les éruptions accompagnant l'injection sont immédiates. Braüer signale également les énanthèmes et les rattache aux exanthèmes.

C'est la même année que Richet appose la théorie anaphylactique aux notions de leur origine toxique. Mais Lesné et L. Dreyfus, se basant sur des expériences pratiquées sur le lapin, attribuent ces troubles, non à l'anaphylaxie, mais à la très grande

susceptibilité de certains sujets : à l'idiosyncrasie.

Danysz, en 1917 encore, se rattachera à la théorie de Richet, prétendant avoir trouvé des précipitines dans le sang de sujets traités.

C'est toujours en 1912, qu'Hudelo, Montlaur et Robineau signalent des éruptions de types divers, précédés de phénomènes généraux intenses, et écrivent : « Reste à noter la fréquence relative des érythèmes qui, quoiqu'en dise Stühm ne sont pas limités du 7e au 12e jour. »

De leur côté, Nicolas et Moutot, attirent l'attention des syphiligraphes, sur des éruptions à types scarlatinoïdes, rubéoliformes, polymorphes, etc..., accompagnées d'énanthème ; mais, pas plus que leurs prédécesseurs, ces auteurs n'apportent dans ces accidents de classification. Notons, qu'en janvier 1913, M. Milian rattache toutes ces éruptions à l'intolérance individuelle de certains sujets; et Leredde, confirmant cette opinion, déclare que : « L'intolérance par le salvarsan se manifeste presque uniquement par des érythèmes et de l'ictère ».

Bulliard, la même année, donne d'un érythème scarlatiniforme une description que, à la lueur des données actuelles, nous pouvons reconnaître comme un érythème du 9e jour, mais que l'auteur rattache à une origine toxique.

Même remarque pour une observation de Spillmann, de la même époque.

Ainsi, dès 1919, et pendant les cinq années qui suivirent, les accidents cutanés des arsénobenzols

furent décrits en masse, comme relevant tous d'une pathogénie univoque.

C'est dans ces conditions et dans cette croyance que les auteurs essayèrent d'expliquer par une cause unique tous les faits qu'ils avaient observés, et dès lors, des théories nombreuses (que nous nous contenterons de signaler ici) marquèrent des divergences d'opinions et déterminèrent des discussions acharnées.

La théorie toxique fut généralement admise et la majorité des auteurs s'y rallièrent. Les uns, avec Ehrlich, attribuèrent les accidents à l'accumulation des doses (Montlaur, Hudelo) ; les autres, avec Leredde, les rejetèrent sur la décomposition des arsénos dans l'organisme; d'autres enfin, recherchant dans des fautes de technique, la genèse des accidents qu'ils observaient.

Puis la théorie de la *prédisposition individuelle* s'édifia, basée sur l'intolérance, l'idiosyncrasie, attri-attribuée à un affaiblissement général de l'individu. On incrimina des lésions organiques possibles, des surrénales (L. Bérard, Sergent, Florend) ; des organes d'élimination (Jeanselme, Lacapère), ou d'emmagasinement (Bongraud), et de la peau (Goubaut). En somme, cette nouvelle théorie se rattacherait à la théorie toxique, puisqu'elle expliquerait les troubles par l'accumulation du poison, dont l'élimination aurait été entravée, ou la toxicité non atténuée par des organes chargés de ces fonctions.

Enfin, Richet ramena quelques adeptes à la théorie anaphylactique, et nous voyons Weissenbach et Ivas-

chenkow se ranger au nombre de ses partisans, avec Danysz et Ravaut.

Dérivant de cette théorie de Richet, se fait jour celle d'une maladie des arsénobenzols analogue à la maladie du sérum, opinion soutenue par Arthus, Von Pirquet et Weschelmann, et à laquelle adhèrent Emery et Morin, frappés par la fréquence et l'intensité des arthralgies coïncidant avec les éruptions.

C'est en 1917 que la notion de la multiplicité des types éruptifs et de la dualité pathogénique de ces accidents fut établie par M. Milian.

Le 11 août 1917, cet auteur publie un article intitulé : « Arsénobenzols, érythèmes et rubéole », dans lequel il analyse et explique des faits cliniques non encore mis en valeur, ni distingués par les cliniciens dans la foule des accidents éruptifs.

Il constate qu'il n'y a pas *un* mais *des* érythèmes consécutifs à l'arsénobenzol, et il distingue les éruptions scarlatiniformes, ortiées, morbiliformes, etc..., des érythrodermies.

M. Milian montre que toutes ces éruptions polymorphes, d'apparition précoce, qui surviennent de huit à dix jours après le début du traitement, peuvent exactement reproduire le tableau clinique de certaines fièvres éruptives, et il publie une observation où le diagnostic incontestable de rubéole s'impose.

Devant ces faits, naît l'idée de l'action qu'il appelle « biotropique » de l'arsenic vis-à-vis de certains micro-organismes, agents des fièvres éruptives, action que l'on peut assimilier à celle du mercure vis-à-vis

des spirilles, au cours des stomatites hydrargyriques, et action plus comparable encore et plus proche de celle, connue et signalée, de l'arsenic lui-même sur les agents de l'érysipèle, de la furonculose, etc...

A ces *érythèmes précoces,* M. Milian oppose déjà *l'érythrodermie,* d'aspect clinique spécifique et tout à fait différent, témoin tardif d'une intoxication médicamenteuse.

Il se dégage donc tout naturellement une classification logique, basée non seulement sur l'aspect clinique, mais surtout sur la date de l'apparition de ces manifestations, et l'on arrive ainsi à la différenciation fondamentale entre :

1° Eruptions précoces du 9e jour, infectieuses;

2° Et accidents toxiques tardifs, reproduisant le tableau de l'intoxication arsenicale type, appelée par M. Milian, érythrodermie vésiculo-œdémateuse, pour en désigner les principales caractéristiques symptomatiques.

La seconde publication de cet auteur, concernant les mêmes faits, date du 12 décembre 1919, et confirme de point en point, tout en la détaillant, la précédente. Pour plus de netteté, nous en transcrivons intégralement la partie essentielle (1) :

« A part le travail que j'ai publié en 1917, dit M. Milian, et quelques observations éparses de divers auteurs, il y a actuellement peu de documents sur les variétés cliniques et pathogéniques des érythèmes survenus au cours du traitement arsenical. La

(1) Milian : *Société Médicale des Hôpitaux,* 12 déc. 1919.

plupart des auteurs qui parlent de cet accident, n'essaient même pas d'en différencier les variétés et disent en bloc « érythème arsenical » pour désigner tous les érythèmes qu'ils observent après le novarsénobenzol. En réalité, ces formes en sont nombreuses, et une pathogénie univoque ne peut leur être attribuée. Il est impossible, en particulier, malgré les travaux de Danysz, de leur attribuer une origine anaphylactique.

Il est, à mon avis, d'après les nombreux faits que j'ai observés, deux classes d'érythèmes post-arsenicaux : les érythèmes infectieux, coïncidence de contagion au réveil d'infections microbiennes latentes, parmi lesquels les érythèmes scarlatiniformes, ortiées, morbiliformes ou polymorphes, la rubéole... qui surviennent au cours du traitement, le plus souvent au début, vers le neuvième jour, et qui expliquent les « séries » des auteurs qui incriminent « une série médicamenteuse érythématogène », alors qu'il s'agit purement et simplement de contagion.

Les érythèmes infectieux sont les plus nombreux ; en général, après trois ou quatre injections avec réaction fébrile, il est permis de continuer la cure sans encombre, ce qui éloigne toute idée d'érythème toxique. »

En définitive, dans sa publication de 1920, sur « les érythèmes arsénicaux au neuvième jour » (1), M. Milian donne une description complète et détail-

(1) Milian : « Les érythèmes arsénicaux du neuvième jour ». *Revue de Médecine*, 1920, n° 4, p. 222.

lée de ces érythèmes, dont il confirme l'origine infectieuse.

Ces éruptions, polymorphes dans leurs aspects, calquent typiquement certaines fièvres éruptives, la rubéole entre autres, avec une fréquence particulière. Elles sont déterminées par la reprise de virulence de microorganismes existant dans l'économie à l'état de latence ou, en d'autres termes, par le biotropisme de l'organisme pour ces agents pathogènes.

C'est ainsi, après plusieurs années d'emploi des arsénobenzols, que fut mis en lumière ce fait dont l'explication a suscité des théories multipliées. Il est pourtant d'importance primordiale de savoir « qu'érythème du neuvième jour » n'est nullement l'équivalent d'intoxication et c'est de cette constatation, *capitale,* comme nous le verrons au cours de cette étude, que découle toute l'importance d'une telle classification.

CHAPITRE II

Étude Clinique.

Etiologie.

Les érythèmes arsénicaux du neuvième jour constituent, parmi les accidents cutanés qui surviennent au cours du traitement antisyphilitique, une des variétés les plus fréquentes.

Ces érythèmes affectent, comme nous le verrons à l'étude des symptômes, diverses formes morphologiques. Les plus fréquemment observés sont les érythèmes rubéoliformes que l'on constate dans les trois quarts des cas. Ensuite, viennent les érythèmes scarlatiniformes. Quant aux éruptions morbilliformes, elles se limitent à quelques cas seulement.

Ces accidents se présentent souvent en série, réalisant une véritable épidémie. Or, il n'y a pas là simple apparence, car grande est la contagiosité de telles éruptions et particulièrement des éruptions de

rubéole. C'est ainsi qu'il n'y a pas à proprement parler de boîtes d'ampoules plus érythématogènes, mais bien, au contraire, des conditions d'isolement insuffisant, qui permettent, surtout dans les milieux hospitaliers (où on les observe avec prédilection), la propagation de véritables épidémies.

Atteignant de préférence les individus jeunes, on les voit exceptionnellement éclater chez des malades ayant dépassé la quarantaine. Ils frappent les femmes avec une préférence notable, et si leur apparition chez les hommes n'est pas un fait d'exception, il est cependant assez rare.

Ces accidents surviennent avec plus de fréquence chez des malades ayant des antécédents héréditaires chargés, riches surtout en maladies infectieuses angine, érysipèle, etc...), ou en fièvres éruptives (rougeole, scarlatine, etc...), que ces fièvres éruptives les aient atteints récemment, ou mieux encore, alors que la recherche minutieuse dans les antécédents lointains permet la découverte de l'une de ces affections qui peut donc remonter à de nombreuses années. L'éveil de ce microbisme latent peut également être récent, alors que le malade, qui n'a jamais été atteint de fièvre éruptive, ni de maladie infectieuse, héberge ces germes dans son organisme, germes qui, jusqu'alors, lui créaient une réelle immunité.

De plus, ces accidents choisissent parmi les syphilitiques traités. Sont sujets à ces complications au cours du traitement, les malades atteints d'accident primitif, de chancres syphilitiques (Cf. Observations).

Ils sont d'une fréquence analogue chez les ma-

lades en période de syphilis secondaire et on voit souvent un érythème du neuvième jour se superposer à une roséole, dont il peut momentanément masquer tous les caractères morphologiques (différence avec la réaction d'Herxheimer, qui conserve tous les caractères de l'éruption).

Plus rares sont les érythèmes infectieux survenant au cours du traitement motivé par des accidents tertiaires, et nous n'avons pu relever, parmi les observations que nous avons eues en main, ni dans la littérature médicale que nous avons consultée, de cas d'érythème du neuvième jour au cours du traitement arsenical pour hérédo-syphilis.

Les lésions organiques interviennent-elles dans l'apparition de ces troubles ? La question a été débattue. Il ne semble pas cependant. En effet, chez tous ceux que nous avons observés, il n'y avait pas de lésion organique décelable et, si le foie, si les reins, si les capsules surrénales ont une grande part dans les accidents toxiques, leur rôle semble se limiter à ces derniers.

Les lésions de la peau, elles aussi, dont l'importance est capitale au cours des phénomènes toxiques, ne semblent, comme le font remarquer Massia et Debon, nullement prédisposer à aucun des accidents cutanés post-arsénoïques.

Enfin, la question de nature du médicament lui-même a été très controversée, ainsi que l'action de son mode d'apport, et l'on s'est demandé si tous les arsenicaux étaient érythématogènes, lequel l'était le plus, et si seuls, parmi les médicaments, ils étaient

susceptibles de déterminer des érythèmes du neuvième jour. Les arsénobenzènes ont été longtemps accusés spécifiquement d'un tel méfait : or, il ne s'agit là que de l'application particulière d'un fait tout à fait général.

En effet, on constate, bien que plus rarement, des accidents analogues consécutifs à l'emploi du sulfarsénol, du tréparsol, du luminal, quelle que soit la voie d'apport de ces médicaments : intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire ou buccale (tréparsol).

Pour la plupart des auteurs, les opinions divergent encore et, si nous voyons M. Milian écrire : « On ne peut dire qui, du salvarsan ou du néosalvarsan, est le plus érythématogène » (opinion à laquelle se rallie Leredde) ; Nicolas et Lacapère considèrent que les éruptions qui sont rares avec le gallyl et l'arsénobenzène, sont très rares avec le novarsénobenzène.

Symptomatologie.

Nous n'envisagerons ici, parmi les troubles cutanés, que les éruptions érythémateuses qui se produisent à une date constante du traitement : au neuvième jour environ.

Il s'agit, par conséquent, de manifestations précoces que, nous rangeant à l'avis de M. Milian, nous opposerons, tant au point de vue symptomatologique et pronostique, qu'au point de vue pathogénique, aux manifestations cutanées tardives qui constituent le groupe des érythrodermies.

Nous laisserons aussi de côté toutes manifestations cutanées d'apparition immédiate, dont le caractère est d'être essentiellement fugaces, pour nous en tenir à la classe des érythèmes dont nous avons limité le cadre.

Ces érythèmes apparaissent, nous le répétons, au neuvième jour du traitement, précédés de signes généraux. Généralement, après deux injections (ce qui constitue la dose globale de 0,60 à 0,75 de novar), les injections étant régulièrement répétées tous les cinq jours.

Il est fréquent que la première injection ne détermine aucun trouble, ne déclanche pas la plus minime des réactions ; on constate cependant en général une élévation thermique légère, la température s'élevant à 38°, 38°2.

Souvent, la seconde injection elle-même paraît bien tolérée, lorsque, quelques heures après (6 à 8 heures), plus tard même, dans la nuit qui suit ou le lendemain matin, on assiste à l'explosion de signes généraux, dont le début, essentiellement brutal, donne immédiatement et en tous points le tableau dramatique d'une infection débutante.

La scène est généralement ouverte par un grand ou plusieurs petits *frissons* répétés, avec sensation de froid intense, souvent tremblement qui secoue le malade et ébranle son lit, les dents claquent et, malgré tous les soins qu'on lui prodigue, le malade ne peut arriver à se réchauffer. Cette phase peut durer de quelques minutes à une heure et plus ; elle est suivie par une période d'accalmie avec sudation. La *température* dénote une élévation thermique notable, la fièvre atteignant 39°8, 40°, 40°2. A ce tableau, s'ajoutent presque toujours les *vomissements* : uniques ou répétés, ils empêchent toute alimentation et ne permettent pas au malade, dont la soif est ardente, l'ingestion de la plus petite quantité de liquide qu'il ne peut garder.

Les *troubles digestifs* sont accusés : l'anorexie est absolue, la langue saburrale. La diarrhée est fréquente ; elle peut être très précoce, constituant un des premiers prodromes, indolore le plus souvent,

elle ne persiste généralement pas et se limite à trois ou quatre selles liquides.

La *céphalée* est constante : c'est une céphalée frontale, tenace, violente, arrachant quelquefois au malade un gémissement plaintif. Elle empêche tout sommeil, rien ne la calme et l'ingestion d'adrénaline n'amène aucun soulagement. Souvent elle persiste égale pendant 24 à 48 heures.

A ces divers troubles s'ajoutent également, mais non chez tous les malades, des *douleurs articulaires*. Ces douleurs prennent souvent le type rhumatoïde, atteignant avec prédilection les grosses articulations, les genoux, les coudes, les épaules et les hanches. On les constate plus rarement au cou-de-pied et au poignet. La localisation au rachis n'est pas rare et les malades, amèrement, se plaignent des lombes. On a aussi signalé des douleurs musculaires. Ces douleurs, d'apparition précoce, ont dans la plupart des cas, tendance à persister plusieurs jours : précédant l'éruption, elles l'accompagnent, et lui survivent, restant un des derniers symptômes en date.

Dès cette période, qui suit de quelques heures la deuxième injection, certains malades se plaignent de gêne et de douleurs à la déglutition, avec, dans quelques cas, irradiation à l'oreille. A l'examen de la gorge, on constate dans de tels cas une angine : les amygdales, rouges, sont simplement hypertrophiées ; on peut aussi constater qu'elles sont le siège d'une angine pultacée à enduit plus ou moins abondant. Les angines à fausses membranes sont exceptionnelles. Au contraire, fréquentes sont les angines

discrètes, n'entraînant aucun trouble fonctionnel qui passeraient absolument inaperçues, sans un examen méthodique et journalier de la bouche.

Dans quelques cas apparaissent des *adénopathies,* Localisée aux ganglions sous-maxillaires, la tuméfaction est en rapport avec l'angine ; au contraire, quand il y a rubéole, elle peut se généraliser et atteindre toutes les masses ganglionnaires. L'indolence peut être absolue, ou, au contraire, le malade attire lui-même l'attention sur une ou des « glandes » d'apparition récente et devenues douloureuses.

Enfin, quand il y a rougeole, le *catarrhe* des voies respiratoires vient compléter le tableau clinique de début ou d'invasion. Il détermine du coryza, du larmoiement, de la bronchite diffuse. On a également rattaché au catarrhe de la trompe d'Eustache certains cas de surdité passagère.

La température oscille avec persistance autour de 39° ; le pouls dépasse rarement 100 pulsations. Il y a en général un léger abaissement de la tension artérielle.

L'éruption apparaît au neuvième jour environ.

Généralement précédée de prurit, toujours de phénomènes généraux, qui subissent une recrudescence avec son début, elle est, dans nombre de cas, accompagnée de l'apparition d'un *énanthème,* du reste inconstant.

L'énanthème atteint avec prédilection la bouche et la partie supérieure du pharynx ; le larynx lui aussi est quelquefois intéressé. Il se manifeste sous divers types cliniques.

1° Ce peut être une simple rougeur diffuse de la langue, des gencives, de la face interne des joues, du voile, de la luette, etc... Cette rougeur peut présenter un aspect parfaitement uniforme, ou affecter, calquant l'énanthème de la scarlatine, l'aspect d'un fin piqueté rouge foncé. L'état de la langue, qui subit des altérations analogues à la langue scarlatineuse, a été signalé. Recouverte d'un enduit blanchâtre catarrhal, ses bords rouges présentent des papilles surélevées.

2° On a encore signalé des énanthèmes dont le caractère est tout particulier. Siégeant sur la face interne des joues, on les voit, se présentant comme une petite granulation punctiforme rouge, à centre blanc bleuâtre, ne disparaissant pas à la pression. Il se localise au niveau des premières molaires, et, comme l'a fait judicieusement remarquer Zieler, son siège et son aspect permettent de le superposer au signe de Kôplik.

3° Enfin, une stomatite crémeuse, enduit lactescent siégeant sur les gencives, peut se joindre à l'énanthème. On l'observe aussi souvent au nombre des phénomènes prodromiques, en même temps que l'angine initiale.

Quant à l'exanthème, il se présente sous divers aspects cliniques, qui ont entraîné de nombreuses classifications : les unes basées sur le mode pathogénique, telle la classification de Jamin ; d'autres sur l'aspect morphologique et l'évolution générale, telles les classifications de Brauër et Lacapère. D'autres enfin, sur l'aspect des lésions élémentaires : c'est

la classification de M. Milian, à laquelle se rallient Debon et Bautelier, et que nous adopterons :

1) Erythèmes scarlatiniformes (et scarlatine) ;
2) — morbilliformes (et rougeole) ;
3) — rubéoliformes (et rubéole) ;
4) — polymorphes ;
5) Urticaires.

1. *L'étythème scarlatiniforme.*

Il peut débuter soit par le visage, soit par la région thoracique supérieure. Il se généralise très vite, en quelques heures, et son apparition est exceptionnellement précédée de prurit. Le corps entiers est rapidement envahi, l'éruption diffusant de haut en bas, marquant souvent, non toujours, comme points de prédominance, les lignes de flexion. Certaines irritations médicamenteuses ou traumatiques peuvent déterminer des points d'éruption maxima (port des jarretières chez la femme). L'éruption est constituée soit par un érythème diffus, de coloration uniforme, soit par un fin piqueté rose, serré et convergent. La face est toujours atteinte.

2. *L'érythème morbilliforme.*

Il débute en un point quelconque du corps, mais le plus souvent à la face. Il se présente sous forme de macules ou de papules roses, veloutées, douces au toucher. Ces éléments se groupent en corymbes ou en bouquets laissant entre eux des intervalles de peau saine. L'éruption dure un, deux, quelquefois même trois jours, et disparaît sans laisser de taches pigmentaires.

3. *Erythème rubéoliforme.*

Il se compose de petites taches lenticulaires isolées, qui n'ont pas une configuration très régulièrement arrondie ; ces macules, plus petites que dans la forme précédente, restent isolées ; le prurit est possible. Cette éruption peut se rapprocher du type scarlatiniforme, mais généralement l'élément morbilliforme l'emporte.

Accompagnant les érythèmes rubéoliformes, on constate des adénopathies qui sont presque la règle et constituent le signe pathognomonique de la rubéole.

Dans ces divers types cliniques d'érythèmes, la desquamation très importante n'existe souvent pas. Si elle se produit, elle peut affecter plusieurs modes : petites écailles furfuracées, ou, au contraire, très grands lambeaux épidermiques.

4. *Les érythèmes polymorphes.*

Comme lorsqu'il survient spontanément, en dehors de toute médication, l'érythème polymorphe affecte une modalité évolutive qu'il est logique de rapprocher de celle des fièvres éruptives.

L'éruption est précédée de signes généraux qui marquent la fin de la période d'invasion ; ces signes subissent une exacerbation au moment de l'éruption, tout comme nous l'avons signalé pour les érythèmes précédents.

Les éléments éruptifs sont multiples, d'aspect morphologique et ils peuvent affecter soit le type érythémato-papuleux, soit les types vésiculeux, bulleux

et même le type d'érythème noueux. Ces divers types ne coexistent généralement pas chez un même malade, mais peuvent apparaître successivement.

Les éruptions érythémato-papuleuses sont les plus fréquentes. Leur aspect est variable, selon les cas : ce sont souvent des taches congestives, lenticulaires ou nummulaires, suivant leur taille. Le centre, livide ou cyanotique, s'entoure d'une collerette rouge vif, vermillonnée, qui leur donne un aspect de cocarde. L'éruption peut évoluer sous cette seule forme ou, au contraire, le centre peut devenir vésiculeux, bulleux même, soulevé qu'il est par un petit épanchement de sérosité, et on est alors en présence d'éléments des formes vésiculeuses et bulleuses de l'érythème polymorphe.

Le nombre des éléments est variable essentiellement, de quelques-uns, disséminés, à une véritable généralisation, il y a toutes les formes intermédiaires.

Leur siège de prédilection est le membre supérieur : sur les doigts, le poignet, le coude; ils atteignent aussi les genoux et les pieds, et enfin leur localisation au front, bien que plus rare, ne constitue pas une exception.

Enfin, à côté ou parallèlement à ces divers types cliniques, on peut voir évoluer un véritable érythème noueux, avec ses douleurs articulaires particulièrement violentes, son cortège de signes infectieux et la modalité caractéristique de son éruption érythémateuse sur un élément nodulaire dur et douloureux.

Notons que toutes ces formes s'accompagnent de

phénomènes douloureux : prurit, ardeur, brûlures, tension locale, et que les réactions articulaires (arthralgies et épanchement) sont de règle. A leur déclin, il se produit ou non une desquamation légère.

Enfin, les éruptions urticariennes ont été signalées au nombre des érythèmes du neuvième jour ; ce sont en général des formes simples.

Nous indiquerons, pour terminer cette étude clinique, un fait mis en évidence par M. Milian et qui est une incontestable base de la théorie infectieuse : à côté des diverses éruptions que nous venons d'énumérer et de décrire, se développent, dans des conditions analogues, de véritables fièvres éruptives.

Si la scarlatine a été observée avec tout son cortège symptomatique (début dramatique, angine, état digestif, langue scarlatineuse, desquamation type, etc...), son apparition est plus exceptionnelle néanmoins que celle de la rougeole et surtout de la rubéole.

On a en effet observé des cas de rougeole typique, avec tous ses caractères cliniques (catarrhe, énanthème, exanthème, tuméfaction ganglionnaire, etc...), et plus souvent encore l'apparition de rubéoles : l'éruption se rapprochant des deux types précédents (scarlatiniforme et morbilliforme), qui se superposent ou se combinent et s'accompagnent, d'une part, de catarrhe des voies respiratoires, et, d'autre part, de tuméfaction ganglionnaire très manifeste. Au même titre, on a vu apparaître des pustules de vaccine (cf. Observation), et Thibierge signale le cas d'un malade qui, commençant en typhique sa réaction,

présenta quelques jours après tous les signes d'une variole à son début.

Dans tous ces cas, comme dans les états infectieux, l'examen du sang révèle de la polynucléose avec lymphocytose. Il n'y a jamais d'éosinophilie sanguine.

Évolution.

L'évolution des érythèmes du neuvième jour diffère un peu de celle des fièvres éruptives, du fait même de leur origine. Cependant, comme dans les fièvres éruptives vraies, on peut diviser cette évolution en ces quatre phases classiques : d'*incubation* (4 à 7 jours), d'*invasion* (24 à 48 heures), d'*éruption* et de *desquamation,* phase, du reste, absolument inconstante.

Déclanchés par une injection médicamenteuse, ces accidents réapparaissent aux injections suivantes, mais en décroissant notablement chaque fois. la température maxima s'abaisse à chaque injection la durée de la réaction diminue, les phénomènes généraux s'amendent et l'éruption s'éteint progressivement.

Donc, ces réactions successives diminuent d'intensité et de durée avec la continuation du traitement, malgré la progression ascendante des doses de novar, si bien qu'il est général que la quatrième injection, la cinquième quelquefois seulement, ne détermine plus aucune réaction, pas même la plus légère élé-

vation thermique, et, dès lors, le traitement sera parfaitement supporté.

Il est d'autres cas, au contraire, et ils sont nombreux, où la deuxième injection ne détermine aucune reprise éruptive, toutes les manifestations réactionnelles se limitant à une récidive atténuée des phénomènes généraux.

Enfin, MM. Milian et Lafourcade (1) ont signalé des cas plus abortifs encore, où toutes les manifestations générales et éruptives suivaient uniquement la première injection, sans se reproduire le moins du monde aux injections suivantes. Il est à remarquer que, dans de tels cas, la deuxième injection ayant été différée, n'a été pratiquée que treize, quinze ou même vingt jours après l'injection déclanchante. Il découle donc de ces faits que la première injection a suffi à elle seule pour immuniser l'organisme, alors que, dans les autres cas, cette immunité n'avait été reconquise que progressivement.

Il suffira de se rapporter aux quelques observations que nous avons relevées et de jeter un simple coup d'œil sur les feuilles de température qui y sont jointes pour se convaincre de la véracité des faits et de cette évolution, en quelque sorte monocyclique, dans quelques cas, polycyclique et défervescente bien plus souvent, de ces accidents,

---

(1) MM. Milian et Lafourcade : « Erythèmes du neuvième jour provoqués par le tréparsol per os ». *Bulletin de la Soc. fr. de dermatologie et de syphiligraphie,* n° 7, juillet 1925.

Diagnostic.

Il est presque toujours difficile de faire précocement, avant l'apparition de l'exanthème, le diagnostic de la nature des érythèmes du neuvième jour.

Il est bon de penser à la possibilité de leur apparition dès les premières injections de médicament, car, les méconnaître, ou les confondre avec des accidents d'ordre toxique, constituerait une erreur fort préjudiciable au malade, qui se verrait ainsi privé sans cause réelle d'un traitement qui lui est indispensable.

Le *diagnostic positif* de probabilité se posera sur les caractères mêmes des phénomènes qui précèdent l'éruption :

1° Il faut tenir compte de leur date d'apparition : précoces (quelques jours), mais non immédiats (quelques heures), ils éclatent généralement, non à la première, mais après la seconde injection.

2° Ils se groupent, pour dessiner tout le tableau d'un état infectieux au début : le frisson, l'élévation thermique, l'énanthème, l'angine, l'absence de modifications de la tension artérielle sont autant de

prodromes susceptibles d'éveiller l'idée de possibilité d'accidents du neuvième jour. Enfin, il est un fait caractéristique dès cette période : il y a leucocytose avec polynucléose, mais jamais d'éosinophilie sanguine.

3° Ce diagnostic précoce sera confirmé par l'apparition de l'exanthème et par l'évolution immédiate et lointaine : ils réapparaîtront en décroissant jusqu'à extinction complète aux injections suivantes.

Quant au *diagnostic différentiel*, il peut, lui aussi, offrir quelques difficultés et l'incertitude pourra naître des signes même de début.

C'est ainsi que, dans quelques cas, on pourra redouter l'imminence de l'*apoplexie séreuse*, surtout lorsque l'état de prostration et d'obnubilation du malade est anormalement accusé. L'élévation considérable de la tension artérielle plaidera en faveur de l'apoplexie séreuse, tandis qu'une tension restant toujours voisine de la normale sera l'apanage des érythèmes infectieux.

Ce diagnostic est encore facilité par un second fait : alors que l'adrénaline agit sur l'élévation thermique, détermine une défervescence des phénomènes généraux et une rémission des manifestations douloureuses dans tous les cas où il y a menace d'apoplexie, elle est parfaitement inefficace dans les autres cas et particulièrement dans ceux qui font l'objet de cette étude.

Une deuxième cause d'erreur tient à la possibilité de confondre les érythèmes du neuvième jour avec

des manifestations qui relèvent de la *réaction* d'Herxheimer.

Cette réaction, qui consiste dans la recrudescence momentanée des lésions syphilitiques sous l'action du traitement, est d'apparition si constamment immédiate qu'on peut éliminer sa possibilité toutes les fois que la première injection n'a déterminé aucune réaction fébrile. Son évolution est plus rapide, sa durée se limite à quelques heures et elle ne se reproduit généralement pas aux injections suivantes. Enfin, fait caractéristique, qui pose le diagnostic, on constate une recrudescence de toutes les lésions syphilitiques, et si un exanthème devient apparent, tout se passe au niveau d'une éruption syphilitique, mais déjà existante, qui devient plus intense sous le coup de fouet du traitement.

Ainsi, si la différenciation entre réaction d'Herxheimer et érythèmes du neuvième jour est facile dans les cas types, le diagnostic des cas limites peut entraîner des difficultés considérables.

Notons que le diagnostic peut se compliquer du fait d'une *fièvre éruptive* survenant au cours du traitement, mais non du fait de ce dernier. Mais, en plus de la rareté d'une telle complication, il faut reconnaître que le diagnostic ne présente ici qu'un intérêt spéculatif, car il ne dicte pas une conduite à tenir particulière.

Pour terminer, disons qu'il faudra savoir dépister et éliminer l'*érythrodermie vésiculo-œdémateuse* à son début. Celle-ci (sauf quand il s'agit d'un malade ayant eu autrefois une érythrodermie vésiculo-œdé-

mateuse qui présente habituellement une nouvelle poussée dès la première injection d'une série nouvelle), constitue un accident tardif du traitement ; elle survient, en général, après plusieurs injections, plusieurs séries même. A son début, les sensations douloureuses (sensation de brûlure aux extrémités, picottements, fourmillements) attirent l'attention, plus encore que les phénomènes généraux qui ne sont pas très accusés. L'œdème précoce et l'apparition de vésicules trancheront définitivement le diagnostic et indiqueront la cessation immédiate du traitement.

Le diagnostic d'érythème du neuvième jour doit être très précoce, afin d'isoler le malade et d'éviter toute contagion, facilitée encore dans les milieux hospitaliers, mais son importance est surtout considérable parce qu'il dicte et décide de l'opportunité de continuation du traitement. Celui-ci devra toujours être régulièrement poursuivi au cas où les accidents se limitent aux érythèmes infectieux.

Pronostic.

Le pronostic des érythèmes du neuvième jour est un pronostic bénin.

Seuls les érythèmes scarlatiniformes peuvent se présenter sous une forme sévère, les autres affectent presque toujours des modalités bénignes : les rougeoles et les rubéoles que l'on voit apparaître dans de telles conditions sont, sinon des maladies avortées, du moins des affections modifiées et tronquées dans leur évolution.

Les complications sont rares. On peut cependant observer, surtout chez les malades ayant un passé pulmonaire chargé, des récidives de bronchite.

Après la troisième, la quatrième injection, les accidents qui subissaient depuis leur début une évolution défervescente cyclique, s'atténuent, pour disparaître complètement et d'une manière définitive.

Aucun cas mortel n'a été signalé.

Ces accidents n'ont aucune influence sur l'état général du malade, ni sur son traitement, dont ils ne doivent aucunement entraîner la cessation.

Quant à leur *prophylaxie*, elle peut être considérée comme nulle, car les érythèmes du neuvième jour sont imprévisibles et il serait, dans leur crainte, déraisonnable de priver tout malade syphilitique à antécédents personnels infectieux du traitement arsenical. De plus, nous devons ajouter que ces accidents ne relèvent nullement de « séries d'ampoules » et les faits d'épidémie qui ont été constatés étaient dus à la contagion et non à une préparation défectueuse de certaines boîtes de produit.

CHAPITRE III

Pathogénie.

Comme nous l'avons indiqué dans notre bref aperçu historique, la distinction établie par M. Milian entre les accidents éruptifs précoces ou « érythèmes du neuvième jour » et les accidents tardifs ou « érythrodermies exfolliantes », devait s'étendre aux divers accidents des autres médicaments agissant sur l'organisme.

L'analyse des phénomènes précurseurs des érythèmes du neuvième jour a amené à différencier ces troubles des phénomènes que produit dans l'organisme l'intoxication médicamenteuse arsénoïque : aucune superposition n'est possible et ces manifestations prodromiques ne traduisent nullement l'intoxication ou l'intolérance.

En effet, au nombre des manifestations premières, nous ne relevons aucun des petits signes cités comme témoins de cette intolérance : goût immédiat du médicament, éternuments, nausées suivies de vomissements douloureux, répétés, abondants, diarrhée

avec selles fréquentes, nombreuses, tous, signes symptomatiques d'un véritable empoisonnement et qui traduisent toutes les phase de la lutte entre l'organisme et le poison qu'il tend à l'éliminer.

Au contraire, précédant l'éruption, nous observons tout le cortège impressionnant des symptômes infectieux. Le début subit et dramatique se manifeste généralement par les quatre symptômes d'ordre capital : frisson, élévation thermique, céphalée, courbature, auxquels se joignent accessoirement les troubles digestifs (vomissements, inconstants du reste, diarrhée souvent très peu accusée et généralement indolore). Il se joint souvent aussi à cet ensemble symptomatique une angine, angine initiale généralement érythémato-pultacée, souvent discrète et qu'il faudra rechercher, parfois aussi intense et apparaissant comme le premier symptôme qui ouvre la scène. Enfin, d'autres manifestations moins constantes, telles que les douleurs articulaires, la somnolence, l'obnubilation, etc..., imposent le diagnostic d'état infectieux.

De plus, ces manifestations éclatent à date à peu près fixe : de six à huit jours environ après la première injection qui, dans nombre de cas, n'a été soulignée par aucun phénomène réactionnel, sans même une élévation thermique minime à la première injection. Cette période, latente, constitue donc une véritable période d'incubation, qui existe toujours et présente une durée à peu près fixe.

Enfin, les signes de la période d'état éclatent, et toute confusion, toute erreur semblent alors impos-

sible. Comment confondre, en effet, le tableau constitué par la recrudescence des phénomènes fébriles lors de l'apparition de manifestations cutanées, l'énanthème, l'angine, le catarrhe des muqueuses accompagnant les éruptions morbilliformes, les douleurs articulaires, la tuméfaction ganglionnaire dans les éruptions rubéoliformes, etc..., et n'est-ce pas là l'aspect type à peu près schématique des infections ? Et si l'on ajoute à cet ensemble de faits la notion de contagion fréquemment observée, il n'est plus possible qu'aucun doute subsiste. Or, les cas de contagion, s'ils ne sont pas de règle, sont loin d'être des exceptions. C'est ainsi que trois nourrissons hospitalisés à l'Hôpital Saint-Louis, salle Henri-IV (service de M. Milian), en octobre 1924, furent contaminés par une femme atteinte d'érythème du neuvième jour, non précocement isolée, et firent tous les trois des rougeoles typiques, sans aucune complication. Ce cas n'est pas unique, et dans une occurrence analogue, Fruhwald isole son malade, et Ravaut envoie le sien à l'Hôpital Claude-Bernard.

Ces accidents subissent une évolution cyclique. Réapparaissant à chaque injection du traitement, que l'on continue malgré eux, ils diminuent chaque fois d'intensité, pour s'éteindre avec les doses croissantes (fait difficilement conciliable avec la théorie d'origine toxique).

Notons enfin, pour donner définitivement corps à la théorie infectieuse, que « ne fait pas qui veut » des érythèmes du neuvième jour ; ces accidents, nous l'avons dit, apparaissent chez des malades à passé

infectieux chargé, et sont généralement en rapport avec ces antécédents même : Il s'agit d'un réveil d'infection chronique du sujet.

Tel malade, dont M. Milian a publié l'observation (1), faisait, au cours du traitement, une poussée d'impétigo du menton, limitée à une grosse bulle bourrée de streptocoques ; or, ce malade avait eu, quelque temps avant, un impétigo généralisé, dont la guérison était complète, lors de la mise en vigueur du traitement antisyphilitique.

Tel autre, sujet à des angines répétées, présente, au cours du traitement, une réaction amygdalienne intense, avec enduit pultacé ; tel autre, enfin, sujet à des poussées de bronchite chronique, fait, à l'occasion de la seconde injection, une poussée aiguë ; et l'on pourrait multiplier ainsi les faits à l'infini ; mais de telles constatations sont suffisamment probantes en elles-mêmes, et l'origine de ces troubles par exaltation momentanée du microbisme latent, paraît de toute évidence.

Pour désigner ces faits, M. Milian a créé le terme de « biotropisme » (2) (tropisme pour exalter la vie). Le tropisme, c'est-à-dire l'affinité, a été transporté par Ehrlich dans la chimiothérapie : il l'envisageait seulement comme destructeur ; le 606 était parasitotrope et non organotrope. M. Milian a distingué, dans le tropisme, deux variétés qu'il a dénommées *biotropisme,* qui exalte la vie, la virulence, quand il s'agit de microbes, et le *nécrotropisme,* qui tue.

(1) Milian : *Revue de Médecine,* 1920, n° 4, p. 227.
(2) Milian : Arsénobenzol, érythèmes et rubéole. *Paris Médical,* 11 août 1917, p. 131.

Les substances introduites dans l'organisme sont capables d'y réveiller l'activité des microbes qui y sommeillent (microbisme latent) depuis quelques heures ou depuis des années, et d'y produire des éruptions dont le type est en rapport, non avec la substance ingérée, mais avec le microbe réveillé. Et ainsi s'expliquent les poussées de furonculose, de lichen plan, de rubéole, de paludisme, etc... C'est l'exemple typique du *paludisme* déclanché par le 914, avec constatation de parasites dans le sang.

C'est également l'exemple analogue de la furonculose qui ont permis à M. Milian de créer le « biotropisme » et d'en faire découler les érythèmes du neuvième jour. On va ainsi du connu à l'inconnu.

Il en est de même du rôle du mercure dans la stomatite, et là encore il s'agit de l'exaltation de microbes, habitants ordinaires de la cavité buccale, par le mercure, qui possèderait à leur égard un biotropisme marqué. Or, cette stomatite ne se produit que lorsque la bouche est le siège de caries ou de gingivites où pullulent les associations fuso-spirillaires. Les enfants qui n'ont pas de dents, les vieillards qui n'en ont plus et dont la bouche est parfaitement pure de germes, supportent admirablement le mercure et ne font jamais de stomatite.

Au contraire, vis-à-vis du tréponème et des spirilles, l'arsenic aurait un pouvoir bactéricide puissant (nécrotropisme), qui pourrait, dans quelques cas d'insuffisance de doses ou de résistance anormale du tréponème, être précédé d'une phase momentanée de biotropisme se manifestant par la

reviviscence des manifestations syphilitiques (*réaction d'Herxheimer*), qui disparaîtront ensuite par le traitement.

A l'appui de la thèse infectieuse, l'examen du sang est un test de plus : la leucocytose avec polynucléose n'est-elle pas la réaction habituelle et générale du sang en cas d'infection, comme l'éosinophilie sanguine témoigne de l'intoxication, et la présence de substances anaphylactisantes dans le sérum de cet état particulier de l'organisme dans l'anaphylaxie ?

Or, ici, la polynucléose est constante, alors que l'on ne trouve jamais d'éosinophilie sanguine et que toutes les recherches expérimentales destinées à montrer le pouvoir anaphylactisant du sérum (expérience des trois cobayes de M. Milian [1]) sont restées stériles (Lesné et L. Dreyfus).

Notons enfin deux faits qui semblent bien corroborer nos données. Pour Ruhermann, la présence de germes augmenterait la toxicité du novar, et pour Yakimoff (2), cette toxicité serait augmentée par l'injection simultanée de diverses toxines.

Ces constatations ne masqueraient-elles pas des faits de « tropisme » microbien, les germes existants ou injectés augmentant de virulence du fait de l'intervention de l'arsenic ?

Or, il n'y a de discussion que parce que les auteurs mélangent sans distinction tous les faits cliniques.

Cependant, pour terminer cette étude de la patho-

(1) Milian : *Revue de Médecine*, n° 4, 1920, p. 227. « Les érythèmes arsenicaux du 9e jour. »

(2) Yakimoff et Kal. Yakimowa : « Rôle des microbes sur l'action du Salvarsan », *Russky Wratch*, 1911, n° 4.

génie des érythèmes arsenicaux précoces, nous signalerons les arguments qui ont été invoqués contre la thèse « infection » par les partisans des théories diverses que nous avons signalées dans la partie « Historique » de ce travail.

Ces arguments ont été signalés et énumérés dans la thèse de Debon (1).

1° Pour cet auteur, l'incubation des accidents pourrait se réduire à quelques heures. Ce sont là des faits absolument exceptionnels, comme il existe des formes cliniques anormales. Du reste, ces constatations ne concernent pas, en quelque sorte, les accidents dont il est question ici, car nous avons vu qu'une de leur particularité clinique était d'éclater du neuvième au onzième jour, donc il y aurait une date fixe d'apparition de l'érythème, précédée d'une période de latence en tous points superposable à la phase d'incubation des maladies infectieuses. Par conséquent, l'incubation n'est pas réduite, comme dit Debon, et de cette seule constatation l'argument tombe.

2° *L'évolution* rapide sans signes généraux, constitue le deuxième grief. Cependant, nous basant sur les faits cliniques, nous constatons que dans le service, où le départ a été minutieusement établi entre les diverses classes d'accidents cutanés, nous avons toujours vu, et nous avons toujours constaté, en feuilletant les observations que nous avons pu avoir en main, que les signes généraux, s'ils sont plus ou moins atténués, existent d'une manière cons-

(1) Debon : « Les accidents cutanés de l'arsénothérapie ». *Thèse de Paris,* 1920.

tante. Si les malaises accusés par le malade lui-même sont frustes et si tous les signes fonctionnels restent discrets, la feuille de température nous permettra de constater qu'alors même que tout phénomène réactionnel semble absent, il se produit toujours une élévation thermique notable qui ne constitue que bien exceptionnellement une manifestation unique. Dans le service de M. Milian, ce fait est mis en évidence, grâce à la manière dont tous ces malades sont systématiquement suivis. La température prise à 12 heures, 16, 18 et 24 heures (le jour de l'injection), montre, en quelque sorte, les moindres oscillations susceptibles de se produire, et permet toujours de constater une poussée hyperthermique.

3° La réapparition des poussées successives aux injections répétées a paru, aux auteurs, incompatible avec l'origine infectieuse. Cependant, cette poussée, progressivement décroissante, puis éteinte, ne relève-t-elle pas, comme nous avons essayé de le montrer, d'une lutte entre le germe qui résiste et le médicament qui attaque ? Or, ce fait est démontré et reconnu pour des réveils d'infections visibles et classés : érysipèle, furonculose, paludisme. Ne serait-ce pas là un véritable graphique de cette action « biotropique » puis lentement « nécrotropique » aboutissant à la destruction du germe, après un affaiblissement progressif ?

Notons encore que lorsqu'on laisse écouler un temps assez long entre la poussée éruptive et la reprise du traitement, on ne voit plus reparaître l'éruption : l'organisme a reconquis son immunité.

4° Enfin, contre notre théorie, Debon a nié les faits de contagion. Ils existent cependant et nous les avons maintes fois constatés et signalés aussi ; on en trouve également des exemples disséminés dans la littérature (M. Milian, Ravaut), et les séries dites « érythématogènes » n'étaient autres que de véritables épidémies par contagion, et le fait est si vrai que M. Milian en a publié l'observation suivante :

Une série d'ampoules de 914 est décrétée « érythématogène » dans un autre service, car toutes les malades traitées avec du médicament de cette même boîte, ont fait des érythèmes du 9e jour.

La boîte n'étant pas épuisée, M. Milian demande qu'on lui donne les quatre ampoules qui restent. Puis, la période de contagion terminée, il fait utiliser ces ampoules dont pas une ne détermina un trouble quelconque.

5° Quant aux faits de passage aux *érythrodermies* ils n'existent pas. Cette erreur provient de la non adaptation de classification des accidents en leurs deux groupes fondamentaux, de pathogénie toute opposée. Un accident relève d'un érythème du 9e jour (cause infectieuse) ou entre dans le cadre d'une érythrodermie débutante (cause toxique), mais ne se trouve jamais faire partie et de l'une, et de l'autre de ces classifications que nous savons différentes, opposées même.

A la rigueur, cette coïncidence rarissime peut se produire, une érythrodermie faisant suite à un érythème du 9e jour (comme nous le signalerons dans une de nos observations), mais ici encore il n'est pas question de faits de passage ; il s'agit de succession de deux processus éminemment différents.

Quel agent, autre qu'un agent infectieux serait capable de produire angines, bronchites, adénopathie, et de reproduire des affections à germe spécifique telles que celles que l'on voit éclater en accès sous l'action du novar : le paludisme, l'érysipèle, le lichen plan, la rubéole, etc... ?

De plus, nous noterons ici que la théorie toxique ne semble pas compatible avec les observations journalières de la clinique: Jamais, dans les cas d'érythème du 9e jour, le traitement arsenical ne doit être supprimé ; sa continuation, même à doses progressives, au lieu de produire une aggravation des symptômes, entraîne, au contraire, la régression sûre des phénomènes généraux et des manifestations éruptives : La théorie toxique est donc inadaptable à de tels cas, car qui dit intoxication, dit aggravation de l'état, par augmentation du poison. Or, ceci n'est pas; c'est même le contraire. Nous constatons donc que cette théorie est à rejeter dans tous les cas qui nous occupent.

L'hypothèse d'anaphylaxie a été soulevée et soutenue (cf. historique), mais des arguments que nous avons signalés et sur lesquels nous ne reviendrons pas, ne permettent pas de l'adapter aux accidents auxquels se limite notre sujet.

Loin d'être sensibilisé par l'injection, le malade se vaccine progressivement au médicament, ce qui est l'inverse de l'état anaphylactique.

De plus, son sérum ne contenant aucune substance anaphylactisante, ne peut déterminer d'anaphylaxie passive, ce qui élimine cette théorie, car il s'agirait plutôt même d'un état d'anti-anaphylaxie.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (Personnelle, inédite)

(Service du Docteur Milian, Salle Henri IV, n°...)

Mlle Louise D..., biscuitière, 19 ans.

Entre dans le service le 19 mai 1925, pour une éruption de roséole, dont le début, dit-elle, remonte à 15 jours environ. L'éruption atteint surtout le tronc, le dos et la poitrine ; plus atténuée au niveau des membres; elle aurait, d'après les dires de la malade, absolument respecté la face. Elle est composée de macules d'un rose terne, triste, sa disposition est caractéristique suivant les lignes de la peau, particulièrement au niveau des espaces intercostaux, dont elle donne l'axe. Plus atténuée aux membres, elle est cependant décelable et apparaît nettement à l'examen au verre bleu de cobalt.

On constate, en outre, à l'examen vulvaire, que les grandes et les petites lèvres sont rouges et enflammées (triangle de pigmentation crurale).

De chaque côté de la vulve, débordant de 2 travers de doigt en dehors, il existe des papules sèches, de la surface d'une lentille et reposant sur une peau pigmentée.

La zône périanale est aussi pigmentée ; on y voit des papules analogues aux précédentes, mais, au voisinage de l'anus, elles deviennent papulo-érosives.

Il existe un ganglion dur, mobile, du volume d'une petite noix, à la partie toute interne de l'arcade crurale droite.

L'état général reste bon ; la malade n'accuse aucun trouble, sinon un léger amaigrissement et une perte notable de l'appétit, remontant à un mois.

Pas d'élévation thermique.

L'examen des organes reste négatif.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. Ganglions cervicaux postérieurs de la taille de petits pois et formant une chaîne qui, à gauche, atteint presque la clavicule.

Dans les antécédents personnels de la malade, on relève seulement une jaunisse, il y a six mois, qui a duré 40 jours, et semble avoir été un ictère infectieux bénin.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ni collatéraux.

Réaction de Bordet-Wassermann, pratiquée à l'entrée est + + +. La malade est mise au traitement arsenical.

Première injection de novarsénobenzol, le 23 *mai* = 0,30.

L'injection est parfaitement tolérée.

Aucune réaction clinique.

Pas d'élévation de la température.

Deuxième injection de 914, *le* 28 *mai* = 0,45.

L'injection paraît être bien supportée et la journée se passe sans que la malade accuse aucun trouble.

Pas d'élévation thermique ; le soir, à 18 heures, la malade dîne.

Vers minuit : frissons intenses, répétés, avec claquements de dents et sensation de froid intense.

Céphalée, aucune douleur articulaire, pas de vomissement et la malade s'endort vers 2 heures.

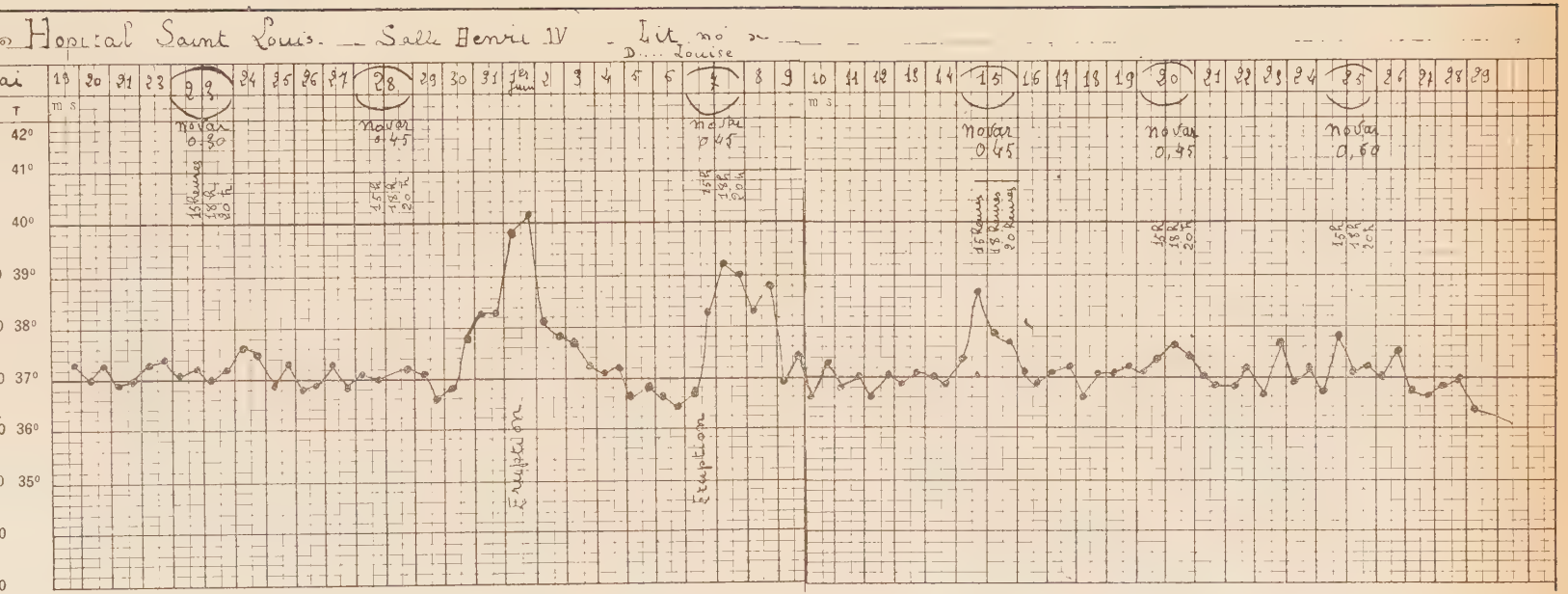
Au réveil, à 5 heures, le 29, la céphalée est intense, beaucoup plus que pendant la nuit. Lassitude extrême et courbature. Température à 37°1.

Le 30 *mai* : La céphalée persiste.

La température à 36°9 le matin, s'élève à 37°8 le soir.

Pas d'insomnie.

Le 31 *mai* : Fièvre à 38°3.


Hospital Saint Louis. — Salle Henri IV — Lit nº
D.... Louise
mai
T
m s
42°
41°
40°
39°
38°
37°
36°
35°
Novar 0,30
Novar 0,45
Novar 0,45
Novar 0,45
Novar 0,60
Eruption
Eruption

La malade accuse, au niveau de la nuque, une douleur qu'elle attribue à des « glandes ».

Aucune douleur à la déglutition.

Le 1er *juin : Eruption* maculeuse, morbilliforme, localisée à tout le dos et à la poitrine. La face est indemne. Un peu de larmoiement.

Douleur à la déglutition. Angine pultacée.

Adénopathie sous-angulo-maxillaire.

Température à 38°8 le matin, 39°1 le soir.

Le 2 *juin* : L'éruption s'est généralisée, rouge, maculeuse et confluente elle a envahi toute la face et ressemble beaucoup à la rougeole ; elle ne respecte aucune région.

Pas de signe de Koplik.

Stomatite crémeuse, les gencives sont opalines.

L'angine pultacée persiste ainsi que l'adénopathie.

Conjonctivite légère. Somnolence.

Température à 38°1. T.A. 8/13.

Le 3 *juin* : Les phénomènes généraux ont complètement disparu.

La malade « se sent bien », l'angine et l'adénopathie sous-angulo-maxillaire persistent néanmoins.

L'éruption s'est atténuée, et les macules sont, ce matin, d'un rose très pâle. La température est à 37°8.

Le 4 *juin* : L'éruption se voit encore sur le tronc et les membres, mais elle se présente sous l'aspect de roséole.

La stomatite a disparu. L'angine s'est atténuée.

Troisième injection, le 7 *juin, à* 10 *h.* 14 = 914 : 0,45.

Un quart d'heure après l'injection, troubles de la vue, qui devient floue et indistincte.

Douleurs lombaires, arthralgies généralisées.

Vomissements à trois reprises différentes.

L'éruption intense se généralise immédiatement et est d'un rouge très vif.

Insomnie absolue la nuit, soit ardente. Les vomissements se reproduisent la nuit quatre à cinq fois.

Le 8 *juin* : Conjonctivite légère.

Angine rouge, avec enduit pultacé sur le pilier droit.

L'éruption a réapparu, visible au niveau des membres inférieurs, surtout, mais les pieds sont respectés.

Cette fois-ci ce sont de grands placards scarlatiniformes. Aucune démangeaison.

La malade déclare ne plus entendre distinctement depuis 3 jours, mais ce trouble est suffisamment accusé ce matin, pour que toute conversation soit difficile : il faut crier.

Céphalée. Soif. Lassitude. Courbature.

La somnolence que nous avons notée depuis 3 jours s'accentue. Température à 38°3.

Le 9 juin : L'éruption, très atténuée a à peu près disparu, mais reste encore perceptible aux membres. L'angine est guérie.

Plus de céphalée. Il persiste encore un peu de conjonctivite et des douleurs articulaires. La somnolence est beaucoup moins accusée et la malade entend mieux.

Le 10 juin : Tout est rentré dans l'ordre.

Le 15 juin : Quatrième injection de novar. Les signes réactionnels à l'injection précédente ayant encore été assez vifs, on maintient à 45 cgr. la dose de 914 injectée.

La malade a de la céphalée. Quelques nausées espacées et deux vomissements peu abondants. Elle n'a pas de diarrhée. Les arthralgies subissent une nouvelle poussée qui dure une dizaine d'heures environ, puis elles se calment.

L'exanthème, pas plus que l'énanthème, ne se sont reproduits. Il n'y a pas eu d'angine.

Le 18 juin : Nouvelle (cinquième) injection, avec toujours la dose stationnaire de 0 gr. 45. A la suite de cette dernière piqûre, aucun trouble ne s'est manifesté et toute réaction s'est limitée à une élévation thermique, peu marquée, dont le maximum, à 15 heures, a été de 37°6. La défervescence progressive a été rapide, car, à 20 heures, la malade n'avait plus que 37°2.

Le 25 juin 1925, est pratiquée la sixième injection. La dose s'élève à 0 gr. 60. Malgré cette croissance de dose, aucune réaction ne s'est produite, et la malade a pu s'alimenter normalement.

La température qui, à 15 heures, atteint 37°8, descend, à 20 heures, à 37°.

Dès lors, le traitement peut être continué avec régularité et doses progressives. La malade, décidée à se faire traiter à la Policlinique, sort du Service.

OBSERVATION II (Personnelle, inédite)

(Service du Docteur Milian, Salle Henri IV. — Annexe)

D..., Jeanne, lingère, 23 ans.

Cette malade entre à l'hôpital d'Aubervillers, le 25 avril 1925, pour scarlatine (éruption le 23 avril).

Traitée, elle reste un mois à l'hôpital.

Sa scarlatine, qui n'avait pas présenté de complications, est suivie de douleurs articulaires d'une violence extrême, que rien ne parvient à calmer. Devant cette persistance, une prise de sang est pratiquée et l'examen décèle une réaction de Bordet-Wassermann très positve (+++).

Envoyée à Saint-Louis pour un nouvel examen, une prise de sang, faite Salle Henri IV, confirme absolument le diagnostic.

La malade ne peut donner aucun renseignement sur la contagion. Elle a eu deux amis qui auraient été bien portants. Du premier, elle a une petite fille, née à terme, pesant 3 livres, bien constituée et qui a marché à 9 mois. Cette enfant (7 ans actuellement) est traitée à Berk, pour mal de Pott dorsal depuis deux ans. Pas de fausse couche.

L'examen clinique ne permet de déceler aucune trace d'accident primitif; il n'y a aucun stigmate de syphilis sinon un ganglion épitrochléen droit de la taille d'une olive. On relève aussi une syphilide pigmentaire du cou qui, bien que très légère, n'en reste pas moins nette.

Depuis sa sortie de Claude-Bernard, les douleurs atténuées se localisent à la tempéro-maxillaire, entraînant une grande gêne de la mastication.

A l'examen génital, on constate une leucorrhée abondante, avec goutte à l'urèthre.

Le col utérin est volumineux, sa lèvre postérieure est opaline. Pas de pus.

Les antécédents personnels sont riches en phénomènes infectieux. Elle a, depuis son enfance, des maux de gorge très fréquents, dont elle souffre souvent. Elle a eu une nombre considérable d'angines, rouges et blanches, qu'elle ne peut préciser, et qui ont, à plusieurs reprises, été suivies d'abcès amygdaliens.

De plus, elle a eu plusieurs abcès dentaires.

Enfin, elle faisait, il y a trois mois, une scarlatine.

Le traitement, par injections intraveineuses de novar, est institué à la Policlinique, le 1er juin 1925.

Les deux premières injections, faites les 1er et 10 juin, n'ont entraîné aucune réaction et la malade continue sa vie normale : elle s'alimente et travaille comme tous les jours (doses successives : 0 gr. 30; 0 gr. 45).

Le 17 juin, on maintient la dose de 0 gr. 45.

Ausitôt rentrée chez elle, la malade se sent très mal à l'aise et ne peut pas manger, l'anorexie est absolue. La soif est ardente et la malade essaie d'ingérer un peu de liquide, qu'elle rejette instantanément.

Elle est alors saisie (2 heures après la piqûre), d'un frisson très violent, qui la secoue et détermine un tremblement avec claquements de dents. Il est accompagné d'une sensation de froid intense, que la superposition de couvertures ne calme pas. Sa durée a été très longue et la malade dit l'avoir ressenti à peu près toute la journée : il a été suivi par une période de sudation pendant laquelle elle n'a pas eu la sensation de se réchauffer.

Les vomissements précoces sont répétés souvent, ils sont douloureux.

La diarrhée, abondante, s'accompagne de très fortes coliques.

Des syncopes se seraient produites à quatre au cinq reprises, à l'occasion de mouvement.

La céphalée est vive, les douleurs articulaires généralisées réveillent en sursaut la malade, lorsqu'elle parvient à s'endormir.

Elle n'a pas eu d'angine, seule différence, dit-elle, qui sépare l'état actuel de celui qui a précédé son éruption de scarlatine.

Aucun prurit.

L'éruption, dernier phénomène en date, apparaît le soir même et débute en avant, par la région thoracique supérieure, envahissant successivement le tronc et les membres, elle respecte toujours sa face. En peu de temps, l'éruption est confluente et la malade « rouge comme un homard » dit-

elle. Le maximum est au pli du coude, où l'injection a été pratiquée.

L'érythème est uniforme, rose vif, sans piqueté, sans intervalle de peau saine.

La malade n'a pas pris sa température, mais elle a ressenti un gros mouvement fébrile.

Le lendemain, l'éruption se constitue en vastes placards, avec quelques intervalles de peau saine ; elle disparaît en trois jours sans desquamation.

La diarrhée, moins abondante, persiste.

Il y a toujours fatigue, courbature, anorexie absolue.

De plus, la malade signale que deux jours après l'injection, elle a ressenti une cuisson très douloureuse au méat uréthral, à l'occasion des mictions qui se reproduisent toutes les 10 minutes. Ces troubles ont duré une seule journée.

Le 30 juin, l'injection de 0 gr. 45 de 914, ne produit aucune réaction, et la malade sort du Service.

Le traitement a été continué sans encombres et terminé chez cette malade, que nous avons suivie.

OBSERVATION III (Personnelle, inédite)

(Service du Docteur Milian, Salle St-Louis, lit n° 12.)

Abed B... C...,

Malade âgé de 15 ans, entre Salle St-Louis, le 13 juillet 1925, pour des syphilides circinées du scrotum, du gland et de l'anus et des syphilides érosives des amygdales, des lèvres et des joues.

Pléiades inguinales ; ganglions épitrochléens et cervicaux postérieurs.

L'accident primitif dont on retrouve la cicatrice indurée dans le sillon balano-préputial, remonterait à six mois environ, selon les renseignements, difficiles à obtenir, de ce

malade de race noire, qui ne parle le français qu'avec grande difficulté.

Le Bordet-Wassermann est positif = +++.

Le malade est mis au traitement par le novarsénobenzol et la première injection est pratiquée le 16 juillet, au matin, à 10 heures : dose = 0 gr. 30.

Cette injection ne détermine pas la plus petite réaction.

La deuxième injection est faite le 21 juillet, à 10 heures, et ne détermine le jour même de l'injection, qu'une légère élévation thermique, le malade ne se plaignant pas.

Le lendemain, 22 juillet, dès le matin, le malade accuse des nausées, suivies de vomissements abondants. Il n'y a ni diarrhée, ni frisson.

La céphalée est intense, tenace ; elle a persisté plusieurs jours ; en s'atténuant un peu, progressivement.

Dès le lendemain, arthralgies atteignant les genoux, les pieds, les épaules et les coudes.

De plus, le 22 juillet, le malade tousse, et l'examen pulmonaire décèle, aux deux bases, des ronchus et des râles humides. Il y a du larmoiement.

Le 23 juillet : Une hémoptysie peu abondante s'est reproduite trois fois dans la journée. La céphalée persiste ainsi que les arthralgies qui semblent avoir néanmoins un peu diminué d'intensité.

La température de 38°9 le matin, s'élève à 39°1 le soir.

Le 24 juillet : Les douleurs articulaires persistent, ainsi que la céphalée.

Le malade accuse une gêne notable à la déglutition et, à l'examen de la gorge, on constate que les amygdales, un peu tuméfiées, sont atteintes d'une angine rouge. Les ganglions sous-maxillaires et sous-angulo-maxillaires sont engorgés.

Il y a un Kernig léger.

La rate est un peu augmentée de volume.

Pas de prurit.

Température : 40°4 le matin, 40°6 le soir.

Le 26 juillet : Soit neuf jours après le début du traitement, apparaît sur le corps une éruption morbilliforme généralisée, ayant son maximum d'intensité au niveau des cuisses ; elle est plus discrète sur la partie supérieure du dos.

Céphalée. L'angine persiste. Tuméfaction ganglionnaire douloureuse, atteignant surtout les ganglions sous-maxillaires, dont le volume atteint celui d'une noisette. Ces ganglions sont sensibles au toucher, ils sont durs, mais mobiles.

Adénopathie axillaire indolente.

Le 28 juillet : L'éruption a disparu et les phénomènes généraux se sont beaucoup atténués. Ce même jour, on pratique la quatrième injection de novar, à la dose de 0 gr. 45.

La température atteint le maximum de 39°8, le soir, à 18 heures. Céphalée légère. Pas de frisson. Ni nausées, ni vomissements ; la langue, un peu saburrale au centre, reste rouge sur les bords. Il n'y a pas de diarrhée.

Un énanthème léger, sans aucun caractère typique, s'est produit, consistant en une rougeur diffuse des piliers et du voile. Il n'y a eu aucun exanthème.

Le lendemain, les phénomènes généraux ont disparu, et le traitement, continué normalement, a été terminé sans encombres.

OBSERVATION IV (Personnelle, inédite)

(Service du Docteur Milian, Salle Henri IV, lit 26)

Mme P... Blanche, plumassière, 28 ans.

Entre dans le Service le 5 octobre 1925, pour un accident primitif du sein.

Le début de la lésion remonte à un mois environ : date à laquelle serait apparue « une crevasse ». Son aspect actuel est celui d'une érosion sans bords, à fond régulier et rouge, à contours peu déchiquetés ; indolente, elle ne détermine qu'une très légère sensation de brûlure. Son étendue est de trois centimètres sur deux. Elle repose sur une base indurée et est entourée d'une zone érythémateuse qui, elle aussi, est infiltrée. Dans le creux axillaire droit, sous le rebord du

grand pectoral, on constate la présence d'une volumineuse adénopathie : un seul ganglion de la taille d'une noix, dur, mobile, indolore.

Le corps est couvert d'une roséole en voie de disparition, mais dont il est facile de reconnaître l'allure type.

L'examen de tous les autres appareils, reste négatif.

Antécédents personnels : Rougeole à 5 ans.

Aucune autre affection.

Un enfant de huit ans, bien portant, une fausse couche.

Le Bordet-Wassermann est positif = +++.

Devant un tel tableau symptomatique, le traitement antisyphlitique au novarsénobenzol est institué, et, le 6 octobre, la malade reçoit une première injection de 0 gr. 30 de 914.

A peu près immédiatement après l'injection, frisson, avec sensation de froid et tremblement : il dure vingt minutes environ et se calme pour réapparaître comme nous le verrons plus tard. Le soir, la malade accuse une céphalée légère, qui ne détermine aucune insomnie. Pas de vomissements, ni de diarrhée.

Température : à 15 heures, 38°3 ; à 18 heures, 38° ; à 20 heures, 38°5.

Le lendemain, 7 octobre, tout rentre dans l'ordre, et la température se maintient à 37°; la malade n'accusant aucun trouble.

Le dimanche, 11 octobre, nouvelle injection de novar : 0 gr. 30.

En raison des troubles mentionnés, la dose est maintenue, mais non augmentée.

L'injection est pratiquée le matin, à 10 heures, aucun trouble ne lui succède immédiatement et la malade passe une journée calme ; ce n'est qu'à 19 heures qu'elle se plaint d'être « mal à l'aise et fièvreuse », mais elle ne souffre pas.

La température est à 38°3. Pendant la nuit, insomnie absolue, causée par une céphalée intense, avec arthralgies à peu près généralisées et courbature.

Le 12 octobre : La céphalée, les arthralgies et la courbature persistent. Quelques petits frissons espacés qui durent néanmoins toute la journée et une partie de la nuit. Nausées, suivies de vomissements nombreux et abondants ; diarrhée

profuse (6 selles liquides et glaireuses, à odeur très prononcée).

La langue est saburrale, la gorge, un peu, rouge est douloureuse. Pas de larmoiement, mais la malade est enchifrenée et son nez coule et elle tousse légèrement ; il n'y a cependant aucun signe d'auscultation.

Pendant la nuit, prurit, assez intense pour déterminer une insomnie absolue.

Le 13 octobre : Les signes généraux persistent, ainsi que le prurit ; les vomissements, moins abondants, deviennent bilieux ; deux selles diarrhéiques.

La température monte de 39°8 le matin, à 40°4 le soir.

Le 14 octobre : Les malaises s'accentuent, la céphalée est intense, frissons. La température oscille autour de 40°.

Le 15 octobre : Les phénomènes généraux persistent et, dès le matin, la malade est couverte d'un *érythème morbilliforme,* à disposition nettement folliculaire par place, et surtout marqué dans les régions dorsale et latérales du tronc, et plus accusée aux régions articulaires.

Il s'agit d'un exanthème à éléments rose vif, papuleux, doux au toucher, laissant entre eux de grands intervalles de peau saine, mais qui convergent par place en véritables placards.

L'examen de la bouche révèle la présence d'un *énanthème* diffus du palais et du voile ; les amygdales sont tuméfiées et le mal de gorge s'atténue un peu, déterminant encore cependant, une dysphagie légère. On ne retrouve pas de signe de Koplik.

Adénopathie sous-maxillaire et sous-angulo-maxillaire, accusée surtout à gauche. Il y a quelques ganglions cervicaux postérieurs palpables.

La catarrhe nasal continue.

Autour du chancre, la zone érythémateuse prend une coloration plus foncée, mais pas de lésions élémentaires caractéristiques.

Etat général : Malaise, courbature, céphalée. température à 38°8.

Le 16 octobre : L'éruption a considérablement augmenté, localisée toujours aux mêmes lieux d'élection. Elle a un peu

pâli, dans le dos; mais, par contre, elle est devenue à peu près confluente à la face postérieure des bras.

Quelques éléments nouveaux sur la face antérieure du tronc et la face interne des cuisses. Le prurit, intense dans la nuit, a beaucoup diminué ce matin.

L'énanthème a disparu, l'adénopathie a diminué, mais sans disparaître complètement : il reste un ganglion sous-angulo-maxillaire gauche encore sensible à la pression.

L'état général s'améliore, la malade se sent moins abattue. Température : 38°.

Numération globulaire :

Globules rouges	5.000.000
Globules blancs	12.900
Polynucléaires	69
Grands mono.....	8
Moyens mono.....	7
Lymphocytes	16
Eosinophiles	0
Tallgwist	90 %

Le 19 *octobre :* Sanar, 30.

Aucun élément n'est plus visible ; la malade se sent très bien ; mais, de suite après l'injection, reprise des malaises : céphalée, vomissements fréquents, dyspnée, cyanose du visage. L'abattement est complet pendant tout le jour.

Température :	15 h. = 39°8	20 h. = 40°5
—	18 h. = 40°9	24 h. = 38°9

Le lendemain, atténuation de tous les symptômes.

Le 21 *octobre :* Légère éruption, non plus morbilliforme, mais se présentant sous l'aspect d'une rougeur diffuse uniforme, notamment aux avant-bras, aux jambes et à la région dorsale des pieds.

L'état général est médiocre. De nouveaux vomissements ont suivi le repas.

La température, qui atteint 38°9 le matin, s'élève à 39°8 à 18 heures.

Le 22 : La malade se sent mieux. L'éruption s'atténue.

Le 23 : Disparition de l'éruption, mais persistance des vomissements post-prandium.

Le 24 : Tout est rentré dans l'ordre.

Le 26 : Nouveaux vomissements, très abondants, liquides, et accompagnés d'épistaxis assez considérable.

Aucune douleur à la pression de l'estomac.

Les vomissements se font sans efforts, la langue n'est pas saburrale. Il n'y a aucune modification des réflexes et pas de Kernig.

Le 28 : Les vomissements ont cessé. Amélioration notable de l'état de la malade.

Le 31 octobre : Sanar, 30.

Deux vomissements peu abondants et une élévation thermique à 39°4 ont constitué les seules réactions. La malade ne se plaint pas et se sent beaucoup mieux, amélioration qui persiste les jours suivants.

Le 5 novembre : Dans l'impossibilité où l'on se trouve d'atteindre les veines, l'injection est différée jusqu'au 10. Dose, 30.

Elévation thermique à 38°9, sans aucun autre trouble.

La suite du traitement, mené à bien, n'a plus déterminé aucun trouble.

A son départ de l'hôpital, le 15 novembre, le chancre est absolument cicatrisé, laissant à sa place une cicatrice un peu pigmentée et infiltrée.

Signalons qu'au cours du traitement, le 21 octobre environ, est apparu sur la grande lèvre droite une plaque muqueuse (r. Herxheimer).

OBSERVATION V

Par MM. Milian et Lafourcade (1)

(Service de M. Milian, Policlinique)

Mme L..., âgée de 46 ans, journalière, vient consulter pour une grosseur de la joue droite ayant débuté en décembre 1923.

Diversement traitée sans résultats par l'arrachement de trois molaires supérieures et deux incisions n'ayant donné lieu à aucune issue de pus, vient à l'hôpital Saint-Louis le 23 mai.

Il s'agit d'un vaste syphilome de la joue, qui a été jusqu'alors méconnu dans sa nature.

L'enquête ne permet pas de retrouver la syphilis chez cette femme. Il faut noter qu'elle a mis au monde un enfant avant terme, né avec une imperforation de l'anus.

La séro-réaction de Wassermann est fortement positive. Un traitement au tréparsol *per os* est institué.

Le 28 mai, elle prend 0 gr. 50 ; le 29 et les jours suivants, 1 gramme.

Dès le 1er avril, on constate l'amélioration de la lésion. Toute la zone périphérique s'est assouplie et a rétrocédé. Il ne reste plus qu'un noyau central, de la largeur d'une pièce de 5 francs, très dur, très infiltré, d'aspect violacé.

Le 2 avril, coryza léger, sans température.

Dans la nuit du 3 au 4, la malade est prise de frissonnements avec céphalée, vomissements, sueurs abondantes.

Le 4 au matin, température à 39°7, pouls à 108. Rien à l'examen général, pas d'albumine dans les urines. Léger enrouement se traduisant objectivement par une pharyngite peu marquée. On constate seulement une plaque érythémateuse, un peu œdémateuse, à la région épitrochléenne droite, débordant en avant et en arrière, ayant une superficie d'environ 10 centimètres sur 5 centimètres.

On cesse le tréparsol.

(1) Extrait du *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 7, juillet 1925.

Le 5 avril, apparition d'une éruption érythémato-papuleuse diffuse, *non prurigineuse*. Elle est nette aux membres, respecte la face. Son aspect est morbilleux, les papules varient de la dimension d'une lentille à celle d'un pièce de 20 centimes. Par places, elles confluent en placard. Celui qui existait la veille dans la région épitrochléenne s'est fortement étendu. La température demeure à 39°5, le pouls à 104.

Le lendemain 6 avril, rétrocession de l'éruption, qui pâlit dans son ensemble. La température redescend à la normale. On ne constate aucun autre signe pathologique.

Un examen hématologique pratiqué par M. Lafourcade donne comme résultats 4.620.000 globules rouges, 5.100 globules blancs, dont 65 polynucléaires neutrophiles, 2 grands mononucléaires, 16 moyens et 17 lymphocytes %. Pas d'éosinophiles.

Le 7 avril, l'éruption persiste encore comme un pointillé ; elle est plus pâle, mais plus étendue et plus folliculaire que les jours précédents.

La langue est saburrale, les amygdales sont un peu rouges, pas de stomatite ni d'énanthème du voile palatin.

Les ganglions lymphatiques, qui avaient été recherchés soigneusement les jours précédents, se révèlent, à cette date, pour la première fois. On trouve des ganglions axillaires gauches, inguinaux, sous-maxillaires, du volume d'une grosse noisette volumineuse. La température, le pouls sont normaux.

Le 8 avril, l'éruption est presque éteinte, sauf aux membres inférieurs, où on note encore un peu d'érythème. La malade est apyrétique, on décide de lui redonner deux comprimés de 0,25 de tréparsol, l'un à 2 heures, l'autre à 4 h. 1/2 de l'après-midi. Vers 23 heures, violente céphalée, mais sans vomissements ni frissons.

Le 9 avril, la céphalée a disparu, mais la température est de nouveau à 40°, le pouls à 104.

L'éruption reparaît, plus rouge, plus confluente, plus papuleuse que la première fois. Son aspect est plus morbilleux, plus urticarien. Elle s'étend à la totalité des mem-

bres inférieurs, tout à fait confluente à la face antérieure de la cuisse droite, qui est envahie d'une rougeur diffuse. Il en est de même aux membres supérieurs, le gauche est pris en totalité, sauf à la partie toute supérieure du bras. A droite, l'avant-bras seul est atteint, l'éruption dépassant à peine le pli du coude.

Le reste du corps est respecté.

La face est atteinte, avec léger œdème des paupières. Cette fois-ci, les ganglions inguinaux gauches sont plus volumineux. On constate aussi l'augmentation des ganglions sous-maxillaires et du ganglion épitrochléen droit, du volume d'une bille. Les lèvres sont fuligineuses, la langue un peu sèche, un léger énanthème du voile du palais.

On supprime le tréparsol.

Le 10 avril, la température retombe à 37°. L'éruption pâle n'est presque plus visible. L'énanthème, l'œdème des paupières ont disparu, les ganglions inguinaux sont beaucoup moins gros.

Le 17 avril, tout étant complètement rentré dans l'ordre, on redonne seulement 0,25 de tréparsol. Huit heures après l'absorption, la malade est prise de vomissements et céphalée.

Le 18 avril, on constate un érythème généralisé, sans prurit, la gorge est également rouge.

Le lendemain, 19 avril, l'érythème a considérablement pâli, la température, qui s'était élevée à 38°4 est redescendue à la normale.

Le 20 avril, on redonne 0,25 de tréparsol, on ne constate pas de trace d'éruption la malade ne se plaint plus d'aucun signe fonctionnel. Il existe seulement une adénopathie légère, avec persistance de l'épitrochléen droit.

A partir de ce jour, le tréparsol est continué jusqu'à la sortie de la malade de l'hôpital, à la dose de 0,25, jusqu'au 23 avril, de 0,50 à partir de cette date, dose qu'elle continuera chez elle.

L'administration du médicament n'a donné lieu à aucun autre trouble, sauf un peu de rougeur très légère et diffuse de l'abdomen, apparue le 22 avril et disparue très rapidement sans laisser de traces.

La malade sort de l'hôpital le 26 avril, guérie de son syphilome. Un examen hématologique à cette date donne des résultats semblables au premier.

OBSERVATION VI

(Service de M. Milian, Policlinique)

MM. Milian et Lafourcade

Mlle C..., âgée de 23 ans, sténo-dactylographe, entre le 28 mars 1915, pour une éruption accompagnée d'une céphalée violente, plus marquée la nuit que le jour, le tout ayant fait son apparition vers le milieu de mars : il s'agit d'une *roséole syphilitique caractéristique*, à éléments extrêmement nombreux, confluents en certains points ; il y a des syphilides papulo-érosives de la grande lèvre gauche.

On constate une adénopathie généralisée du type secondaire : les chaînes cervicales jugulaires, inguinales, les ganglions mastoïdiens et sus-épitrochléens gauches sont pris. Les ganglions sont durs, du volume d'une lentille à un petit pois, non douloureux. La séro-réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive.

Il n'est pas possible de retrouver la trace de l'accident primitif.

Dans les antécédents héréditaires et personnels, on ne trouve rien de notable à signaler, à l'exception d'une scarlatine dans l'enfance.

Elle est mise immédiatement à un traitement antisyphilitique par le tréparsol *per os*. Le 29 mars, elle prend deux comprimés de 0,25.

Le 30 mars, 4 comprimés sont absorbés et cette dose quotidienne de 1 gramme est continuée pendant plusieurs jours.

Dès le 1er avril, on constate que les syphilides papulo-

érosives sont presque entièrement effacées et que la roséole est en partie éteinte.

Le 3 avril, apparaît brusquement, sans angine préalable, une adénopathie sous-angulo-maxillaire droite, assez douloureuse, de la dimension d'un œuf de poule. La gorge est très légèrement rouge, la langue saburrale.

Le lendemain, 4 avril, les mêmes signes persistent. On cesse le tréparsol. La malade présente, dans la soirée, un grand malaise général ; à l'examen, on ne trouve aucun signe objectif.

La température est à 38°4, le pouls à 104.

Le 5 avril, dans la soirée, la température s'élève à 39°, le pouls est à 112. La malade est prise de vomissements nocturnes et accuse un violent mal de tête.

Le 6 avril, la malade se sent encore plus fatiguée, la température à 39°6 le matin est à 40°2 le soir, le pouls est à 120. Le léger énanthème buccal a disparu, il n'existe pas de coryza. Dans l'après-midi, apparaît une éruption d'apparence morbilliforme et *sans prurit*. Elle atteint le visage, le tronc entièrement et les membres supérieurs. Les extrémités des membres sont relativement respectées.

Cette éruption consiste en petits éléments érythémateux légèrement saillants, doux au toucher. Ils sont d'aspect morbilleux.

Enfin, il faut signaler également trois selles diarrhéiques au cours de la journée. Il n'existe aucun autre symptôme, rien au cœur, rien au poumon, pas d'albumine dans les urines.

Le 7 avril, l'éruption est plus confluente, forme une véritable nappe rouge rosée au-devant du tronc. Elle est surtout marquée entre les deux seins et dans le dos. Aux joues, l'éruption est presque en nappe. Sur le front, elle se manifeste par de petites macules séparées.

Il existe encore deux ou trois ganglions axillaires, du volume d'une petite noix. Les ganglions sous-maxillaires parotidiens et mastoïdiens existent également.

La malade se sent un peu mieux, la température, à 40° le matin, est redescendue à 39°2 le soir.

L'examen hématologique fait par M. Lafourcade donne 4.710.000 globules rouges et 4.900 globules blancs. Le pourcentage leucocytaire montre 62 polynucléaires neutrophiles, 3 grands mononucléaires, 8 moyens mononucléaires, 27 lymphocytes et pas d'éosinophiles.

Le 8 avril, l'éruption à pâli dans son ensemble ; elle conserve son aspect morbilleux à la partie toute supérieure du thorax, à l'hypogastre, aux membres inférieurs, mais elle est devenue diuffse et d'aspect scarlatineux très pâle sur le reste du corps.

Les divers ganglions, et en particulier les cervicaux, ont considérablement diminué. L'état général est redevenu excellent. On constate à ce jour un léger enduit pultacé sur l'amygdale gauche, qui est douloureuse.

Le 9 avril, l'éruption est presque éteinte. Les ganglions ont repris leur volume normal, à l'exception du ganglion sous-maxillaire, qui est encore de la dimension d'une petite dragée.

Le 13 avril, tout est rentré dans l'ordre.

Un nouvel examen hématologique donne des résultats semblables au premier : 4.740.000 globules rouges, 5.200 globules blancs. Le taux des polynucléaires s'est élevé de 62 à 76 %.

Le 17 avril, le tréparsol est repris à la dose de 0,50 par jour.

Il n'est apparu aucune éruption, aucun phénomène général.

Le 22 avril, la malade prend 1 gramme de tréparsol par jour, dose soutenue jusqu'à sa sortie de l'hôpital le 6 mai. Le médicament est parfaitement bien toléré. La roséole et les lésions de la grande lèvre ont disparu. Il persiste seulement de petits ganglions inguinaux.

Un dernier examen hématologique, fait le 6 mai, montre 4.860.000 globules rouges et 10.200 globules balncs. Les proportions des divers leucocytes entre eux sont normales.

La malade sort de l'hôpital et continue chez elle le tréparsol, qu'elle prend encore à ce jour à la dose de 1 gramme par jour, sans aucun inconvénient.

Depuis sa sortie, trois séroréactions de Bordet-Wassermann se sont montrées négatives.

OBSERVATION VII (résumée)

(Service du Docteur Milian)

Antoinette S..., 17 ans, employée de restaurant.

Entre dans le service le 18 septembre 1922, pour syphilides papulo-hypertrophiques vulvaires réparties sur les grandes lèvres. Elle présente en outre des lésions manifestes de métrite cervicale, et l'on note sur le corps des traces discrètes d'une roséole en voie d'effacement, mais encore perceptible sur l'abdomen et la poitrine. La malade se plaint aussi de céphalée et de chute des cheveux.

S. W. = +++.

Devant tout cet ensemble clinique, la malade est mise au novarsénobenzol en injections intraveineuses.

Le traitement est commencé le 21 septembre 1922. *Injection de* 0 *gr.* 30 *de* 914.

Le jour même, aucun trouble. La température atteint 38°2 à 15 heures, pour retomber à 37° le soir même.

Le lendemain, la malade se plaint d'une céphalée légère et a quelques nausées, qui ne sont pas suivies de vomissement. Une seule selle copieuse.

Deuxième injection : 0,30, *le* 26 *septembre.*

Céphalée, nausées température maxima : 37°5. Prurit.

Le 30 *septembre :* Soit 9 jours après le début du traitement, apparaît un érythème, prurigineux jusqu'à l'insomnie. Il siège sur la face externe et postérieure des bras et conflue au-dessus des coudes. Il est formé d'éléments isolés sur le reste du membre supérieur.

Sur le membre inférieur, les éléments sont disséminés, mais ils sont confluents sur la face antéro-supérieure de la cuisse.

Toutes ces lésions sont chaudes, de couleur rose vif ; elles s'effacent à la pression. Elles présentent des formes et des dimensions fort inégales et leur aspect est celui d'une éruption ortiée.

Il n'y a eu aucun énanthème. Température maxima à 37°6.

Troisième injection de sanar : 0,45, *le* 2 *octobre.*

Aucun phénomène réactionnel, mais l'élévation thermique atteint 38°2.

Le 7 octobre : On maintient la dose de 0,45 la température ayant dépasé 38°. Aucune réaction, mais l'élévation de la température atteint 38°1. La malade sort le lendemain de l'hôpital.

OBSERVATION VIII (résumée)

(Service du Docteur Milian, Salle Henri-IV)

Augustine P..., 20 ans 1/2, domestique.

Entre pour syphilide papulo-érosive de la lèvre inférieure, quelques lésions vulvaires discrètes et adénopathies inguinales.

L'examen général décèle en outre le caractère rude de la respiration des deux côtés.

Dans ses antécédents personnels, on note de la bronchite dans l'enfance et une grippe il y a trois ans.

Le Bordet-Wassermann est (+++) positif.

A l'ultra-microscope : tréponèmes très nombreux.

Le traitement au novar est institué *le 4 novembre* 1922.

La première injection ne détermine aucune réaction, pas plus thermique que fonctionnelle. La dose est de 0,30.

Cinq jours après, le 9 : Nouvelle injection de 0,45 de novar. Une élévation thermique légère (37°7) se manifeste, sans autres troubles.

C'est la troisième injection qui est l'injection déchaînante. Pratiquée *le 14 novembre,* à dose de 0,60, elle détermine immédiatement une élévation thermique brutale qui atteint 39°2. La malade a trois vomissements abondants, mais pas de diarrhée ; la céphalée est vive. Le 16, apparaissent simultanément une angine et de l'énanthème. La température, à 39°5 à 7 heures, s'élève, à 10 heures, à 39°7, pour atteindre 40°.

La tension artérielle a pour maxima 13, pour minima 7. Le pouls est à 140. Devant l'état alarmant de la malade, on lui donne de l'adrénaline : par voie sous-cutanée, 1 mgr. 1/2, et par voie buccale.

Il ne se produit aucune amélioration.

Le 17 : La respiration irrégulière est coupée par des pauses, et il y a de la raideur de la nuque. L'état général est très atteint. Il n'y a ni sucre ni albumine dans l'urine. Le pouls est à 100. La température, 39°8 et 40°.

Le 18 : L'abattement général est marqué. Apparition sur le tronc d'un exanthème assez discret, qui est suivi de la rétrocession des phénomènes généraux.

Le 19 : L'énanthème et l'angine ont disparu. L'exanthème s'atténue.

Nouvelle (4e) injection de sanar, *le* 25 *novembre* 1912.

La réaction est moins vive, mais la température atteint 38°9. De plus, la malade rejette quelques crachats séro-sanguinolents.

Malgré ces troubles, le traitement n'est pas suspendu.

0,50 *le* 30 *novembre :* Aucun trouble, la température, de 36°9 avant l'injection, s'élève à 37°3 maxima après.

0,75 *le* 5 *décembre :* Aucune réaction ; pas la moindre élévation de la température, qui stationne à 37°.

Dès lors, le traitement a été régulièrement continué, à doses croissantes, jusqu'à 0,75 (malade de 51 kilos), dose qui a été répétée cinq fois sans inconvénient.

OBSERVATION IX (résumée)

(Service du Docteur Milian, Salle Henri-IV)

Madeleine C..., malade de 19 ans, employée d'usine, entre le 24 août 1924 à l'hôpital, pour un *accident primitif* de la région anale et des pertes verdâtres abondantes, qui tachent et empèsent le linge.

De plus, la malade accuse des douleurs violentes dans le bas-ventre et à l'examen on constate tous les signes d'une métrite cervicale.

Adénopathie inguinale non douloureuse.

L'examen général de la malade ne fait rien constater d'anormal aux poumons, ni au cœur les réflexes tendineux sont normaux; les pupilles réagissent aussi bien à la distance qu'à la lumière. Pas d'albuminurie, pas de glycosurie.

La malade n'a pas eu d'éruption et ne présente sur le corps aucune tache suspecte. Rien non plus aux muqueuses.

Le Bordet-Wassermann est positif +++.

Le traitement antisyphilitique par injections intraveineuses de novarsénobenzol est institué le 28 août.

28 *août : Première injection,* 0,30 *de novarsénobenzol.*

Cette première injection détermine une élévation thermique le soir même, la température atteint 37°9, alors que le matin elle était à 36°7. La nuit est bonne, la malade dort.

Le 29 *août :* La température à 38°4 le matin atteint, à 18 heures, 39°(, pour redescendre le lendemain à 37°2.

Le 2 *septembre : Deuxième injection,* 0,45 *de novar.*

Elévation thermique : 38° à 15 h., 38° à 18 h., 38°6 à 20 h.

Le 4 *septembre :* Léger prurit.

Le 5 *septembre :* Eruption.

L'éruption, généralisée, suit les lignes de la peau sur les membres ; elle présente son maximum au pli du coude.

Il s'agit d'un érythème, morbilliforme par places, tandis qu'en d'autres régions il se présente sous forme de traînées rougeâtres, présentant une disposition annulaire et circonscrivant des surfaces de peau saine, de la dimension d'une pièce de cinquante centimes. La peau est chaude ; l'éruption atteint les joues, qui sont rouges.

Pas d'adénopathie.

Les amygdales sont normales ; il n'y a pas d'énanthème buccal.

Enfin. il est à signaler qu'il existe, sur le bras gauche, deux grosses pustules de vaccine.

Examen du sang :

Grands mono	18
Lymphocytes	10
Polynucléaires	62
Eosinophiles	10

Le 8 septembre : L'éruption, le soir, a totalement disparu. Les deux éléments de vaccine persistent sur le bras.

Le 13 septembre : Troisième injection de sanar, qui n'a donné lieu, comme phénomène réactionnel, qu'à une légère poussée thermique atteignant, à 17 heures, le maximum de 38°3.

Le 18 septembre : Les deux éléments de vaccine sont devenus ulcéro-croûteux et leur surface est celle d'une pièce de cinquante centimes.

Le 19 septembre : La malade reçoit 0,60 de sanar ; il n'y a plus aucune réaction : pas d'élévation thermique ; la malade quitte l'hôpital pour continuer son traitement à la policlinique.

OBSERVATION X

(Service du Docteur Milian, Salle Henri-IV)

Germaine L..., 19 ans, vendeuse.

Entre dans le service le 1er octobre 1924, pour un accident primitif de la grande lèvre gauche, dont l'apparition remonte à une huitaine de jours, avec adénopathie inguinale gauche, composée de trois ou quatre ganglions arrondis, mobiles et indolores.

L'examen général ne révèle rien d'anormal.

Dans les antécédents de la malade, on ne relève que la rougeole, qu'elle a eue à l'âge de 7 ans.

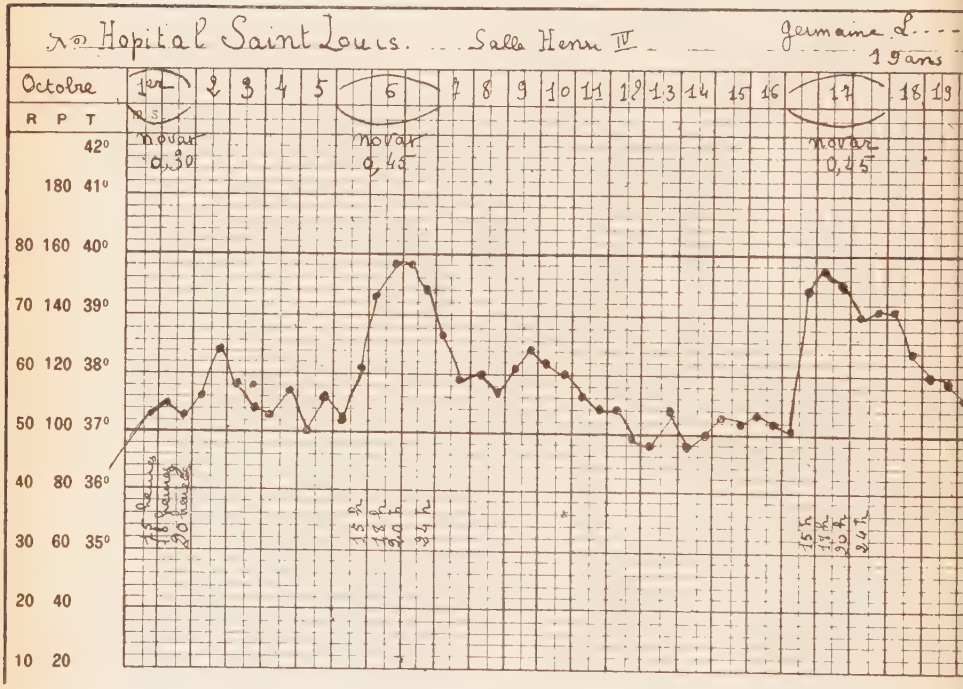
Le 1er octobre, la recherche des tréponèmes dans la sérosité du chancre donne un résultat positif.

Le Wassermann est positif ++.

Devant ces faits, la malade est mise en traitement.

1er *octobre : Première injection intraveineuse de novar,* 0 gr. 30. Elévation thermique légère, atteignant le maximum de 38°3 le lendemain matin seulement ; aucun autre phénomène réactionnel n'a été signalé ni observé.

Le 6 octobre : Deuxième injection de 0,45 *de novar.*



La réaction thermique est beaucoup plus marquée qu'à l'injection précédente et la fièvre atteint 39°8 (cf. feuille de température).

La céphalée est intense, et la malade, courbaturée, accuse une sensation de fatigue générale. Elle n'a eu ni diarrhée, ni vomissements et n'a pas signalé de frisson.

Le 7 octobre : La courbature persiste.

Le 8 octobre : La malade se plaint d'un mal de gorge, avec douleur à la déglutition ; on constate que les amygdales, rouges et luisantes, sont augmentées de volume. La céphalée persiste aussi vive.

Le 9 octobre : Dans la matinée, apparaît un ÉRYTHÈME généralisé, à type morbilliforme. Cet érythème ne respecte pas la face : les joues et les régions sourcilières sont particulièrement rouges.

La douleur à la déglutition persiste et la gorge reste rouge, sans enduit pultacé. La langue est humide et saburrale.

Pas de coryza, pas de larmoiement, ni d'injection conjonctivale. Pas de tuméfaction ganglionnaire. La céphalée et la courbature persistent.

Examen du sang dénote :

Leucocytose	18.000
Eosinophiles	0
Mononucléaires	14
Lymphocytes	6

Le 10 octobre : L'éruption s'atténue ; elle est en voie de disparition. Les phénomènes généraux s'atténuent, mais la céphalée persiste toujours.

Leucocytose à 15.000.

Le 17 octobre : TROISIÈME INJECTION, *novar*, 0,45.

L'injection est suivie, le jour même, de phénomènes réactionnels violents la température atteint 39°7. La malade accuse un frisson unique, avec sensation de froid intense. Elle a eu des nausées et des vomissements répétés, mais aucune diarrhée. La céphalée, qui s'était atténuée les jours précédents, subit un paroxysme nouveau.

La T. A. = 6/11. Leucocytose, 11.000.

Pas de réapparition de l'éruption.

Le 21 octobre : La malade fait une épistaxis abondante. On constate aussi, ce même jour, une folliculite de la fesse, très douloureuse.

Le 24 apparaît une angine bilatérale, avec points blanchâtres herpétiformes, et la malade attire l'attention sur une légère sensibilité ganglionnaire bilatérale. Les phénomènes généraux subissent une nouvelle exacerbation.

On pratique un frottis, que l'on soumet à un examen bactériologique, qui décèle la présence des microbes suivants :

Diplocoque,
Streptocoque,
Staphylocoque,
Coccobacille en abondance,
Bacille fusiforme et allongé.

Le 26 *octobre :* Abcès rétro-amygdalien gauche, qui s'est collecté, et la malade accuse une douleur mastoïdienne. La température, élevée, oscille par grandes oscillations entre 39°4 et 40°7 et s'y maintient 7 jours.

Le 31 *octobre :* La température est redescendue à 36°8 et reste stationnaire trois jours.

Le 3 *novembre :* On pratique la QUATRIÈME INJECTION intraveineuse de novar. La température, qui s'élève à 39°8, constitue le seul phénomène réactionnel et sa durée ne dépasse pas le jour de l'injection; le lendemain, elle est à 37°4; le 4, à 37°, où elle se maintient.

Le 8 *novembre :* 0,45 de novar.

Elévation thermique à 38°6 (maximum).

Le 13 *novembre :* 0,45 de novar. La température atteint 38°2 (maximum), et dès lors le traitement a pu être normalement suivi.

Il faut cependant signaler que le 10 décembre est apparue chez cette malade une *érythrodermie vésiculo-œdémateuse,* qui ne paraît nullement, d'après les faits et l'histoire clinique, être en relation avec l'érythème du neuvième jour, dont nous venons de retracer l'histoire.

CONCLUSIONS

I. — Parmi les éruptions cutanées survenant au cours des traitements par l'arsénobenzol, il faut distinguer deux grandes classes :

a) Des éruptions précoces ou érythèmes du 9e jour, qui sont d'origine infectieuse.

b) Des éruptions tardives ou érythrodermies vésiculo-œdémateuses, qui sont d'ordre toxique.

II. — Les érythèmes infectieux du 9e jour, résultent de l'action biotropique (Exaltation de la vie) de l'arsénobenzol sur un microbisme latent, ancien ou récent.

III. — La nature infectieuse et non toxique des érythèmes du 9e jour est prouvée.:

a) Par la multiplicité des types éruptifs qui prouve que les facteurs différents interviennent pour chaque éruption différente.

b) Par la contagion possible, sous la forme d'une fièvre éruptive typique (rougeole, rubéole, scarlatine, etc...), chez les sujets non

immunisés qui viennent au contact de l'éruption interthérapeutique, alors que les voisins immunisés et non traités par le 914 ou le 606, ne contractent aucune maladie.

c) Par la possibilité, après une période réactionnelle de quelques jours, de continuer sans encombre la médication arsénobenzolique jusqu'aux doses les plus fortes. Cette dernière possibilité ruine d'une manière péremptoire l'hypothèse toxique.

IV. — Ces érythèmes du 9e jour, expliqués par le biotropisme, éliminent d'une manière absolue l'explication anaphylactique ou colloïdo-clasique, qui visent des faits d'un ordre absolument différents. Leur découverte permet de substituer une notion claire, à celle confuse de l'idiosyncrasie. Elle permet d'envisager une cure rationnelle lorsque l'on se trouve en présence d'une éruption spécifique qui sera peut-être un jour traitée logiquement, grâce à la découverte d'une médication spécifique.

Vu : Le Président de la Thèse,

Le Doyen, JEANSELME.

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

ARNING. — Deux cas d'éruptions graves après salvarsan. (*Aertzl. Verein Hamburgsitz* von 11 avril 1911).

BAUDAIS. — Accidents du salvarsan. (*Thèse* Paris, 1913-1914).

BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. (*Thèse* Paris 1919-1920).

BROUARDEL. — *Thèse* Paris, 1897.

BULLIARD. — Erythème scarlatiniforme récidivant consécutif à des injections de néosalvarsan. (*Ann. de Derm. et de Syphiligraphie,* 1913.)

DANYSZ. — *Annales de l'Institut Pasteur,* t. XXI, n° 3, mars 1917.

DEBON. — Les accidents cutanés de l'arsénothérapie (*Thèse* Paris, 1920).

EMERY. — Accidents du néosalvarsan. (*Thèse* Paris, 1913.)

JAMIN. — Le salvarsan et ses accidents. (*Thèse* Paris, 1913).

HUDELO, MONTLAUR et BOBINEAU. — Recherches clin. et exp. sur néosalvarsan. (*Soc. fr. Derm. et Syph,* juin 1912.)

JEANSELME et VERNES. — 606 et fièvre. (*Soc. Méd. de Derm. et Syph.,* janvier 1912.)

KUENEMANN et LEREDDE. — Les accidents du 606 et leurs causes. (*Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.,* déc. 1912.)

— Nouvelle étude sur les accidents attribués au salvarsan. (Id., fév. 1912.)

LEFÈVRE. — Les arsénicaux en thérapeutique. (Paris, 1907.)

LEREDDE. — Les accidents du néosalvarsan. (*Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph.,* nov. 1912, p. 420.)

— Sur les accidents consécutifs aux injections de 914. (Id., déc. 1912.)

— Les petits accidents du salvarsan et leurs causes. (Id., janvier 1913.)

— Nouvelle note sur le mécanisme des petits accidents du 606 et du 914. (Id., février 1913.)

— Accidents du salvarsan ; mécanisme et prophylaxie. (*Journal des Praticiens*, 1914.)

LESNÉ et DREYFUS. — Accidents dus au 606 et anaphylaxie (*C. R. Soc. de Biol.*, 1912, 12 février.)

1) MILIAN. — « L'adrénaline combat l'iodisme », *Paris Médical*, 5 mai 1917, p. 374.

2) MILIAN et MOUGENC DE SAINT-AVID. — Anémie mercureille, *Paris Médical*, 8 septembre 1917.

3) MILIAN. — Syphilis, Réaction d'Herxheimer. Biotropisme microbien. *Paris Médical*, 31 juillet 1920, p. 21.

— « Biotropisme palustre par le novarsénobenzol. » *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1922.

— « Les érythèmes arsenicaux du 9e jour. » *Revue de Médecine*, 1920, p. 222.

— « Arsénobenzols, érythèmes et rubéole. » *Paris Médical*, 11 août 1917, p. 131.

— « L'ictère parathérapeutique. » Observation publiée in *Revue française de dermatologie et de vénéréologie*, mars 1915, p. 168.

MILIAN et LAFOURCADE. — « Erythèmes du 9e jour, provoqués par le tréparsol per os. » *Bull. de la Soc. française de* dermatologie, 9 juillet 1925.

Observation publiée in MILIAN. — Syphilis. Réaction d'Herxheimer. Biotropisme microbien. *Paris Médical*, 31 juillet, p. 91.

MILIAN. — Bromides chez l'enfant. *Paris Médical*, numéro de Dermatologie, mars 1925.

— Eruptions morbilliformes du luminal. *Soc. Méd. des Hôp.*, Séance du 17 juillet 1925, n° 26.

MILIAN, GIRAUD et DURET. — Toxicité du 914. (*Bull. Soc. fr. de dermatologie et de syphiligraphie*, décembre 1912.)

MAUNEYRAT. — *Journal de Médecine interne* (février 1912).

NAKANO. — « Deux cas d'exanthèmes salvarsaniques. » (*Annales Japonaises de dermatologie et d'urologie*, août 1914, p. 791.)

NICOLAS et MOUTOT. — « Trois ans d'arsénothérapie antisyphilitique à la Clinique vénéréologique de l'Antiquaille de Lyon. » *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1914, p. 391.

— « Trois ans d'arsénothérapie antisyphilitique. » *Annales de dermatologie de* 1914, p. 391 et suiv.

NONELL. — Brote multiple de herpes consécutivo a una injjeccion intravenosa de Salvarsan. (*Actos dermosifilographicas*, 1911. III, n° 5.)

NUSSBAUM. — Erythéma scarlanitiforme nach salvarsaninjektion. *Deutsch. Med. Woch.*, 1918, p. 468.

OBERMILLER. — Traduction par le Docteur G. Huguel. *Annales des mal. vénériennes*, 1913, p. 434.

OETTINGER. — « Herpès zoster und herpès zoster gangrénosus. (*Dermar. Zeitschr.*, 1914, p. 781.)

PERNET. — Case of double primary chancres of the lips and neosalvarsan erythema toxicum. (*P. S. of Dermatological Section*, 16 avril 1914, p. 177.)

PORTNER. — « Erythème scarlatiniforme à la suite d'une injection de 0 gr. 40 de 914. (*Derm. Woch.*, 24 août, 1912.)

QUEYRAT. — « Un an de pratique de l'arsénobenzol. » (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syphil.*, janvier 1912.)

RAVAUT et CAIN. — Accidents et contre indications du 606. (*Soc. fr. de derm. et syphil.*, janvier 1912.)

SERGENT. — Débilité surrénale et accidents consécutifs aux injections de salvarsan. (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1914, t. XXXVII, p. 311.)

SERRANO et SAINZ DE AJO. — Zona consécutivo al salvarsan. (*Soc. esp. de derm. et sphil.*, juin-juillet 1911.) *Actas dermosifilographicas*, III, n° 5.

THIBIERGE. — Deux cas d'accidents graves avec éruptions cutanées survenues à la suite de la deuxième injection d'une faible dose de salvarsan. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1911, 24 novembre.)

THOMAS et MOORHEAD. — Severe cutaneous éruptions following néosarvarsan. Report of 2 cases. *J. Amer. Med. Assoc.*, 1914, p. 608.

YAKIMOFF. — Rôle des microbes sur l'action du salvarsan. *Russky Wratch*, 1911, n° 4.

TABLE DES MATIERES

Chapitre Premier.— Historique 11
Chapitre II.— Etude Clinique 19
Etiologie 19
Symptômatologie 23
Evolution 33
Diagnostic 35
Pronostic 39
Chapitre III.— Pathogénie 41
Chapitre IV.— Observations 51
Conclusions 79
Bibliographie 81